

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie
Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ. – Prof. Dr. D. Neumeier)

Kardiale Troponine als Risikomarker bei
kompensierter und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Diana Wayand

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. H. H. E. Baum
2. Univ.-Prof. Dr. R.M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 15.11.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.02.2006 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

<u>1 Einleitung und Fragestellung</u>	1
<u>1.1. Einleitung</u>	1
<u>1.2. Fragestellung</u>	6
<u>2 Material und Methoden</u>	7
<u>2.1 Material</u>	7
<u>2.1.1 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz</u>	7
<u>2.1.2 Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz</u>	7
<u>2.1.3 Materialgewinnung und Verarbeitung</u>	7
<u>2.2 Methoden</u>	7
<u>2.2.1 Messungen von cTnT</u>	7
<u>2.2.1.1 Messung von cTnT am ES 700</u>	8
<u>2.2.1.1.1 Beschreibung des ES 700</u>	8
<u>2.2.1.1.2 Messung von cTnT mit dem ELISA und dem Enzymun Test am ES 700</u>	8
<u>2.2.1.2 Messung von cTnT am Elecsys® 2010</u>	8
<u>2.2.1.2.1 Gerätebeschreibung des Elecsys® 2010 und Beschreibung des Verfahrens der Elektrochemilumineszenzdetektion (ECL)</u>	8
<u>2.2.1.2.2 Messung von cTnT am Elecsys® 2010 mit dem ECL Verfahren</u>	9
<u>2.2.2 Messung von cTnI und der CK-MB-Konzentration am Stratus® II</u>	9
<u>2.2.2.1 Gerätebeschreibung des Stratus® II und Beschreibung des Fluoreszenz- Immunoassays</u>	9
<u>2.2.2.2 Kardiales Troponin I</u>	10
<u>2.2.2.3 CK-MB-Konzentration</u>	10
<u>2.2.3 Messung von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, der CK-Gesamt- und CK-MB-Aktivität am Vitros® 950</u>	10
<u>2.2.3.1 Beschreibung des Vitros® 950 Analysesystems</u>	10
<u>2.2.3.2 Messung der CK-Gesamt-Aktivität</u>	10
<u>2.2.3.3 Messung des CK-MB-Anteils an der CK-Gesamt-Aktivität</u>	11
<u>2.2.3.4 Messung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure</u>	11
<u>2.2.4 Messung von Myoglobin am Nephelometer BN2®</u>	11
<u>2.3 Statistische Berechnungen</u>	11
<u>3 Ergebnisse</u>	13
<u>3.1 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz</u>	13

<u>3.1.1 Vorstellung des Patientenkollektives, Einteilung und Verlauf</u>	13
<u>3.1.1.1 Allgemeine Beschreibung</u>	13
<u>3.1.1.2 Einteilung in Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	13
<u>3.1.2 Kardiale Marker bei dialysepflichtigen Patienten</u>	16
<u>3.1.2.1 CTnT Messungen mit dem Enzymun Assay</u>	16
<u>3.1.2.1.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	16
<u>3.1.2.1.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	17
<u>3.1.2.2 CTnT Messungen am Elecsys® 2010</u>	18
<u>3.1.2.2.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	18
<u>3.1.2.2.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	19
<u>3.1.2.3 CTnT Messungen mit dem ELISA Assay</u>	20
<u>3.1.2.3.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	20
<u>3.1.2.3.2. Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	21
<u>3.1.2.4 CTnI Messungen</u>	22
<u>3.1.2.4.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	22
<u>3.1.2.4.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	23
<u>3.1.2.5 CK-, CK-MB-Aktivität, CK-MB-Konzentration und Myoglobin</u>	24
<u>3.1.2.5.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	24
<u>3.1.2.5.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	26
<u>3.1.2.6 Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure</u>	27
<u>3.1.2.7 Kardiale Troponine und CK-MB-Konzentration bezogen auf die Ursachen der Niereninsuffizienz</u>	27
<u>3.1.2.8 Vergleich der kardialen Troponine mit verschiedenen Parametern</u>	28
<u>3.1.2.8.1 Vergleich der cTnT Assays und des cTnIs</u>	28
<u>3.1.2.8.2 Vergleich der kardialen Troponine mit den übrigen kardialen Parametern</u>	29
<u>3.1.2.8.3 Vergleich der kardialen Troponine mit den nierenspezifischen Parametern</u>	30
<u>3.1.2.8.4 Vergleich der kardialen Troponine mit dem Alter bzw. der Dialysedauer</u>	30
<u>3.1.2.9 Verläufe und Endpunkte</u>	32
<u>3.1.2.9.1 Kardiale Troponine vor und nach Nierentransplantation</u>	32
<u>3.1.2.9.2 Verläufe der kardialen Troponine</u>	32
<u>3.1.2.9.3 Endpunkt kardialer Tod oder instabile Angina pectoris, ROC Analysen</u>	33
<u>3.2 Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz</u>	38
<u>3.2.1 Vorstellung des Patientenkollektivs, Einteilung und Verlauf</u>	38
<u>3.2.1.1 Allgemeine Beschreibung</u>	38

<u>3.2.1.2 Einteilung in Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	38
<u>3.2.1.3 Verlauf der Niereninsuffizienz</u>	40
<u>3.2.2 Kardiale Marker bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz</u>	40
<u>3.2.2.1 CTnT Messungen mit dem Enzymun Assay</u>	40
<u>3.2.2.1.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	40
<u>3.2.2.1.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	41
<u>3.2.2.2 CTnT Messungen am Elecsys® 2010</u>	42
<u>3.2.2.2.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	42
<u>3.2.2.2.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	43
<u>3.2.2.3 CTnT Messungen mit dem ELISA Assay</u>	44
<u>3.2.2.3.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	44
<u>3.2.2.3.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	45
<u>3.2.2.4 CTnI Messungen</u>	45
<u>3.2.2.4.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	45
<u>3.2.2.4.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	46
<u>3.2.2.5 Messungen der CK- und CK-MB-Aktivität, CK-MB-Konzentration und des Myoglobins</u>	47
<u>3.2.2.5.1 Allgemeine Ergebnisse</u>	47
<u>3.2.2.5.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen</u>	49
<u>3.2.2.6 Vergleich der kardialen Troponine mit verschiedenen Parametern</u>	50
<u>3.2.2.6.1 Vergleich der cTnT Assays und des cTnIs</u>	50
<u>3.2.2.6.2 Korrelation der kardialen Troponine mit den übrigen kardialen Parametern</u>	51
<u>3.2.2.6.3 Korrelation der kardialen Troponine mit den nierenspezifischen Parametern</u>	51
<u>3.2.2.6.4 Korrelation der cTnT und cTnI Werte mit dem Alter der Patienten</u>	52
<u>3.2.2.7 Kardiale Troponine, CK-MB-Konzentration und Ursachen der kompensierten Niereninsuffizienz</u>	54
<u>3.2.2.8 Kardiale Verläufe und ROC Analyse</u>	54
<u>4 Diskussion</u>	57
<u>5 Zusammenfassung</u>	77
<u>6 Fazit</u>	79
<u>7 Literatur</u>	80
<u>Anhang A</u>	95
<u>Anhang B</u>	106
<u>Danksagung</u>	113

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AK	Antikörper
AMI	akuter Myokardinfarkt
AMP	Adenosinmonophosphat
Ap	Angina pectoris
ATP	Adenosintriphosphat
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-MB-Isoenzym
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
D	Dialyse
DN	diabetische Nephropathie
EKG	Elektrokardiographie
ERBST	Erregungsrückbildungsstörungen im EKG
GN	Glomerulonephritis
KHK	koronare Herzerkrankung
Km	Kardiomyopathie
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
m	männlich
Max	maximaler Wert
Min	minimaler Wert
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
MWU	Mann-Whitney U-Test
NI	Niereninsuffizienz
p	Signifikanzniveau
PC	polyzystische Nephropathie
PN	Pyelonephritis
r	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung

TIN	tubulo-interstitielle Nephritis
UKG	Echokardiographie
uNW	untere Nachweisgrenze
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich
Wp	Wilcoxon matched-pairs signed-ranks Test
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (NI) haben gegenüber der Normalbevölkerung ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko an kardialen Ereignissen zu versterben, gleichzeitig ist die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in dieser Patientengruppe hoch. Dies geht aus mehreren Studien zum Thema Morbidität und Mortalität bei NI hervor (Craig 1994, Lindner 1974, Raine 1992). Mehr als 50 % der Patienten mit terminaler NI versterben an kardiovaskulären Erkrankungen, ca. 10-20 % an einem Myokardinfarkt; eine KHK ist bei 22 - 26 % nachweisbar (Schindler 1999, Raine 1992, Wolf 1997). Dies ist auf eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder Diabetes mellitus zurückzuführen (Craig 1994, London 1997). Daneben sind weitere, urämieassoziierte Ursachen wie erhöhte Konzentration prothrombotischer Faktoren (erhöhtes Fibrinogen, erhöhter von Willebrand Faktor), Hyperhomocysteinämie und oxydativer Stress durch Volumenüberlastung, Hypalbuminämie und Hyperparathyreoidismus zu nennen (London 1997, Wessels 1999).

Dennoch ist die Diagnose des akuten Myokardinfarktes (AMI) gerade bei diesen Patienten problematisch: Im Allgemeinen besteht der diagnostische Goldstandard bei V.a. AMI aus der Bestimmung klinisch- chemischer Parameter, dem EKG, der Echokardiographie und der Koronarangiographie (Herold 1994, Bernard 1979).

In der Bestimmung der klinisch- chemischen Parameter bestehen jedoch unter Patienten mit NI diagnostische Unsicherheiten, zumal in dieser Patientengruppe mit unspezifischen Erhöhungen der Messwerte ohne Vorliegen eines akuten koronaren Syndroms zu rechnen ist.

So auch in der Bestimmung der seit den Achtziger Jahren zur Diagnostik des AMI gebräuchlichen Creatinkinase-Gesamt-Aktivität (CK) und ihrer Isoformen; unter Dialysepflichtigen kommt es trotz Fehlens einer akuten koronaren Symptomatik in ca. 25-42 % zu Erhöhungen der CK (Jaffe 1984, Soffer 1981), in 1 % bzw. in 8-28 % zu Erhöhungen der CK-MB-Aktivität (Jaffe 1984, Ma 1981, Soffer 1981) und in 16-30 % zu Erhöhungen der CK-MB-Konzentration (Jaffe 1984, McLaurin 1997).

Die CK ist ein Enzym, das die Übertragung der Phosphatgruppe von Creatinphosphat auf ADP katalysiert und damit ATP als Energielieferant der quergestreiften Muskulatur produziert. Sie besteht aus zwei Untereinheiten, der M- (muscle) und der B- (brain) Untereinheit, deren Zusammensetzung variiert: So liegt im Skelettmuskel vornehmlich die CK-MM-Iso-

form, im Herzmuskel die CK-MB- und im Gehirn die CK-BB-Isoform vor (Puschendorf 1998). Bei Schädigung dieser Organsysteme mit Zelluntergang werden diese Enzyme freigesetzt. Beim AMI sind die CK- und die CK-MB-Aktivität innerhalb von ca. 4 - 10 Stunden nach Symptombeginn im Serum nachweisbar und erreichen ihr Maximum zumeist ca. 24 Stunden nach dem Akutereignis, bei einem reperfundierten Myokardinfarkt bereits nach 10 Stunden (Puschendorf 1998). Die Werte normalisieren sich innerhalb von 3-4 Tagen (CK-Gesamt-Aktivität) bzw. von 2-3 Tagen (CK-MB-Aktivität). Einen Vorteil gegenüber der rein quantitativen Messung bietet die Bestimmung die CK-MB/CK Ratio, wodurch sich die diagnostische Spezifität für eine Herzmuskelschädigung deutlich steigern lässt. Ein Anteil der CK-MB-Aktivität an der CK-Gesamt-Aktivität von 6 – 20 % gilt als biochemischer Hinweis auf einen AMI (Puschendorf 1998).

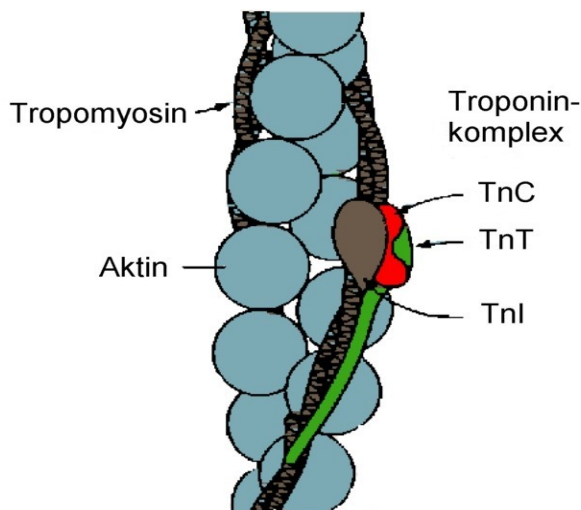
Eine Alternative zur Bestimmung der CK-MB-Aktivität stellt die Messung der CK-MB-Konzentration dar. Diese steigt ca. 2 – 6 Stunden nach Myokardinfarkt - also früher als die CK-Aktivität - an, erreicht ihr Maximum ebenfalls nach 12 -24 Stunden und sinkt innerhalb von ca. 3 Tagen wieder auf Normwerte ab (Puschendorf 1998). Gerade in den ersten Stunden nach Symptombeginn zeigt sie eine deutlich höhere Sensitivität als die CK-MB-Aktivität und ist zudem spezifischer. Die CK-MB-Konzentration kann auch zur Diagnostik und Prognoseabschätzung kleiner Myokardschäden wie der instabilen Angina pectoris (Ap) eingesetzt werden (Puschendorf 1998).

Bei Patienten mit dialysepflichtiger NI werden die erhöhten Werte o.g. Parameter auf eine Skelettmuskelzellschädigung bei urämischer Myopathie zurückgeführt (Jaffe 1984, Cohen 1980). Hierunter versteht man eine proximal betonte Muskelschwäche, die lichtmikroskopisch eine Atrophie der Typ II Myofibrillen (Bautista 1983, Campistol 2002) und elektronenmikroskopisch Veränderungen der Mitochondrien zeigt (Diesel 1993). Pathophysiologisch werden Störungen des oxidativen Stoffwechsels der Mitochondrien mit erhöhter Lactat-Produktion diskutiert (Campistol 2002).

Die erhöhten Werte der CK-MB-Aktivität und Konzentration werden einer Reexpression der in der Embryonalzeit im Skelettmuskel primär exprimierten B-Untereinheit und einer dadurch erhöhten Produktion der CK-MB-Isoform in der erkrankten Skelettmuskulatur zugeschrieben (Ma 1981, Jaffe 1984).

Ein weiterer zur Diagnostik des AMI gebräuchlicher Parameter ist das im Cytosol der Herzmuskulatur und der Skelettmuskulatur vorkommende, sauerstoffbindende Myoglobin (Puschendorf 1998). Aufgrund seines niedrigen Molekulargewichtes ist es nach Myokardinfarkt rascher - innerhalb 2 - 4 Stunden - nachweisbar als die CK-Aktivität (Roberts 1977) und gilt deshalb als Frühmarker bei Verdacht auf AMI. Es erreicht sein Maximum nach 6 - 12 Stunden und sinkt bei normaler Nierenfunktion bereits innerhalb eines Tages wieder auf Normalwerte zurück (Puschendorf 1998). Myoglobin ist jedoch nicht herzmuskelspezifisch und wird auch bei Erkrankungen oder Schädigung der Skelettmuskulatur, nach exzessiver sportlicher Betätigung, intramuskulärer Injektion u.a. freigesetzt (Puschendorf 1998). Da die Ausscheidung des Myoglobins renal erfolgt, liegen bei Patienten mit NI häufig die Werte oberhalb des Cut-Offs (Hällgren 1978, Kaiser 1981, Puschendorf 1998), was die Interpretation des Parameters bei Verdacht auf AMI in dieser Patientengruppe erschwert (Vuori 1997).

Seit Anfang/Mitte der Neunziger Jahre stehen neue, herzmuskelspezifische Parameter zur Diagnostik des AMI zur Verfügung: Kardiales Troponin T (cTnT) und kardiales Troponin I (cTnI).



(mod. nach Stryer L. Biochemie, 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1997)

(cTnI).

Die Troponine sind Bestandteile des dünnen Filaments des kontraktiven Systems von Skelett- und Herzmuskulatur. 3 Untereinheiten (Troponin T, Troponin I und Troponin C) bilden den Troponinkomplex: Das Troponin T verbindet das Troponinmolekül mit dem Myosin. Das Troponin I inhibiert die Reaktion zwischen Aktin und Myosin. Das Troponin C bindet Ca^{2+} und ermöglicht durch Aufhebung o.g. Inhibierung die Brückenbildung zwischen Myosin und Aktin (Silbernagel 1991, Zot 1987). Die Troponine liegen zu einem geringen Teil cytosolisch, in ungebundener Form vor,

der Hauptanteil ist jedoch an das kontraktile System fixiert (Katus 1991c, Katrukha 1997)

Für den Einsatz in der Diagnostik von Herzmuskelschäden eignet sich das kardiale Troponin C nicht, da es beim Erwachsenen nicht nur in der Herzmuskulatur, sondern auch in der sich langsam kontrahierenden Skelettmuskulatur exprimiert wird (Parmacek 1991).

Das cTnT unterscheidet sich durch eine längere N-terminale Sequenz von den TnT Isoformen der Skelettmuskulatur, sowie durch die höhere Anzahl von Glutaminsäure und anderer "acidischer" Aminosäuren (Cooper 1985). Durch die Entwicklung spezifischer monoklonaler Antikörper war es möglich, die kardiale Isoform des TnT selektiv im Blut zu bestimmen (Katus 1989).

cTnI unterscheidet sich ebenfalls von den beiden Skelettmuskel-Isoformen der sich schnell und langsam kontrahierenden Skelettmuskulatur durch eine zusätzliche, ausgedehnte N-terminale Sequenz (Wilkinson 1978). Diese kann unter Adrenalin Stimulation mit Hilfe einer AMP abhängigen Protein-Kinase phosphoryliert werden, was eine positiv inotrope Wirkung auf die Kardiomyozyten hat und deren Sensitivität gegenüber Ca^{2+} senkt (Wilkinson 1978, Solaro 1976). 1992 wurden Antikörper gegen cTnI entwickelt (Bodor 1992).

cTnT und cTnI sind als Frühmarker bei v.a. AMI einsetzbar, da sie bereits 3 - 4 Stunden nach dem Ereignis ansteigen und in dieser Phase eine ähnliche Sensitivität wie die CK-MB-Konzentration und das Myoglobin haben (Mair 1995). Der initiale Anstieg ist wie bei der CK und ihren Isoformen auch durch das Ausschwemmen des im Cytosol gelegenen Anteils bedingt. Anschließend kommt es zu einer cTnT und cTnI Freisetzung aus den zu Grunde gehenden Myofibrillen (Katus 1991c). Das Maximum wird nach ca. 12 - 16 Stunden erreicht, die Werte können dabei um das 80 bis 100-fache (cTnT) bzw. um das 50-fache (cTnI) erhöht sein (Puschendorf, Wu 1998a). Durch den langsamen Abbau des Troponin- Myosin Komplexes aus irreversibel geschädigten Kardiomyozyten sind cTnT und cTnI im Gegensatz zur CK noch bis zu 2 - 3 Wochen (cTnT) bzw. bis zu 5 - 10 Tage (cTnI) nach dem Ereignis nachweisbar (Puschendorf 1998).

Die Kinetik der cTnT Freisetzung unterscheidet sich beim reperfundierten vom nicht-reperfundierten Myokardinfarkt durch einen biphasischen Verlauf mit sehr hohem initialem Peak innerhalb der ersten Stunden und einem 2., kleineren Peak 3 - 4 Tage nach Infarkt (Katus 1991c). Der 1. Peak wird mit einem Wash-out von freiem, cytosolischem cTnT (6-8 % des Gesamt-cTnTs) aus dem reperfundiertem Herzmuskel erklärt; der 2., kleinere Peak entspricht dem Maximum der cTnT Freisetzung durch Untergang der Myofibrillen aus den irreversibel geschädigten Zellen (Katus 1991c).

Beim nicht-reperfundiertem AMI wird das Maximum der cTnT Freisetzung später, zum Teil erst am 2. Tag erreicht, und ist zudem höher als nach Reperfusion (Katus 1991c).

Der reperfusionsabhängige, biphasische Verlauf ist cTnT spezifisch und lässt sich für das cTnI nicht nachweisen, was auf den geringeren, cytosolischen Anteil von ungebundenen cTnI (2 - 4 % des Gesamt-cTnIs) zurückgeführt wird (Katrukha 1997, Wu 1998a).

Zusätzlich können die kardialen Troponine aufgrund ihrer hohen Sensitivität auch in der Diagnostik kleiner Myokardzellschäden wie z.B. bei instabiler Ap, Myokarditis, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, nach Kardioversion, bei V.a. perioperativen Myokardinfarkt, bei Herzkontusion u.a. eingesetzt werden (Puschendorf 1998). Bei instabiler Ap und Herzinsuffizienz werden die kardialen Troponine außerdem zur Prognoseabschätzung herangezogen (Antmann 1996, Hamm 1992, La Vecchia 2000, Setsuta 1999).

Auch in der Verwendung der kardialen Troponine bestehen unter Patienten mit NI diagnostische Unsicherheiten. So fanden Hafner et al. und Li et al. in ihren Studien bei dialysepflichtigen Patienten ohne AMI erhöhte cTnT und cTnI Werte (Hafner 1994, Li 1995) - ähnlich den erhöhten Messwerten von Myoglobin, CK und CK-MB. Dabei lag cTnT wesentlich häufiger oberhalb des Cut-Offs als cTnI. Dies war zum Teil darauf zurückzuführen, dass der von Katus entwickelte cTnT Erstgenerationsassay aus zwei Antikörpern bestand, von denen einer eine Kreuzreaktion mit Skelettmuskel Troponin T von 2 % (Hafner 1994) aufwies. Als weitere Ursache wurde die cTnT Expression in urämischer und sich regenerierender Skelettmuskulatur diskutiert (Bodor 1997). Um diese Probleme zu eliminieren, wurde 1997 der unspezifische, polyklonale Antikörper durch einen monoklonalen, kardiospezifischen Antikörper ersetzt (Müller-Bardorff 1997). Der neu entwickelte Zweitgenerationsassay hat eine Kreuzreaktion von unter 0,01 % mit Skelettmuskel Troponin T (Baum 1997). Dennoch werden auch unter Verwendung des neuen cTnT Assays erhöhte Werte unter Patienten mit NI gefunden, dies allerdings in geringerem Umfang als mit dem Erstgenerationsassay (Baum 1997).

Zur Bestimmung von cTnI gibt es verschiedene Assays. Abhängig von den verwendeten Antikörpern und den Standards werden im Vergleich zum cTnT bei Patienten mit dialysepflichtiger NI weniger erhöhte Werte gemessen (Hafner 1994). Dies lässt eine höhere Spezifität von cTnI bei Patienten mit terminaler NI vermuten, zumal cTnI zu keinem Entwicklungszeitpunkt in der Skelettmuskulatur exprimiert wird (Bodor 1995). Andererseits ist die analytische Performance der in diesen Studien eingesetzten cTnI Assays deutlich schlechter als die des cTnT Assays, so dass auch aufgrund analytischer Unpräzision diese Diskrepanz entstehen könnte (Katrukha 1999, Apple 1999).

1.2 Fragestellung

Zur weiteren Untersuchung der bisher ungeklärten Erhöhungen kardialer Troponine bei Niereninsuffizienz wurden in dieser Studie in Seren von Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und in Seren von Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz cTnT und cTnI Werte innerhalb eines Jahres zu 5 Zeitpunkten gemessen. Untersucht wurden die Häufigkeit erhöhter cTnT und cTnI Werte über einen längeren Zeitraum hinweg und der Einfluss des Stadiums der Niereninsuffizienz (kompensierte versus terminale Niereninsuffizienz). Zusätzlich wurden die Ergebnisse mit Messungen anderer kardialer Parameter (CK-Aktivität, CK-MB-Aktivität und -Konzentration, Myoglobin) verglichen und die prognostische Aussage der kardialen Troponine im Hinblick auf kardiale Ereignisse wie Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und kardialen Tod überprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Über das KfH Dialysezentrum München Ost wurden 59 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz rekrutiert, die dort regelmäßig 2- bzw. 3-mal pro Woche hämodialysiert wurden. Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme.

2.1.2 Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz

Über die Nephrologische Ambulanz des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurden 29 Patienten mit zu Beginn der Studie kompensierter, nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz erfasst. Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme.

2.1.3 Materialgewinnung und Verarbeitung

Die Blutentnahmen erfolgten bei Einschluss in die Studie, nach einem, 3, 6 und 12 Monaten. Unter terminaler NI wurden die Proben jeweils vor und nach der Dialyse entnommen. Verwendet wurde jeweils ein Serumröhrchen mit 10 ml Volumen. Das Blut wurde nach Durchgerinnung innerhalb einer Stunde zentrifugiert, das Serum abgehoben und in ein Sekundärgesäß überführt. Die Messungen von CK- und CK-MB-Aktivität, Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure erfolgten sofort aus den nach der Zentrifugation gewonnenen Seren. Bis zu den Messungen der übrigen Parameter wurden die Seren bei -20 °C gelagert.

Die klinischen Untersuchungen erfolgten zu Beginn der Studie und nach 2 Jahren ohne Kenntnisse der laborchemischen Ergebnisse.

2.2 Methoden

2.2.1 Messungen von cTnT

CTnT wurde mit 2 verschiedenen Immunoassays gemessen, wobei die cTnT Bestimmungen auf dem ES 700 mit beiden Immunoassays durchgeführt wurden, die auf dem Elecsys® 2010 mit dem Zweitgenerationsassay.

2.2.1.1 Messung von cTnT am ES 700

2.2.1.1.1 Beschreibung des ES 700

Das ES System (Roche Diagnostics) besteht aus einer vollautomatischen Analyseeinheit und einer Recheneinheit. Die immunologischen Tests erfolgen nach dem ELISA Test Prinzip mit Hilfe Streptavidin-beschichteter Teströhrchen.

2.2.1.1.2 Messung von cTnT mit dem ELISA und dem Enzymun Test am ES 700

Zur Messung von cTnT wird ein One-Way Sandwich-Assay verwendet. Hierbei werden gleichzeitig die zu messende Probe, ein Biotin-beladener, spezifischer Antikörper und ein weiterer, enzymmarkierter (Peroxidase) Antikörper in die Teströhrchen pipettiert. Der Biotin-beladene Antikörper bindet an das Antigen und fixiert dieses an der mit Streptavidin beschichteten Wand des Röhrchens. Der enzymbeladene Antikörper bindet an ein zweites Epitop des Antigens. Während des Trennschrittes werden mittels einer Waschlösung ungebundene Antikörper entfernt. Die Indikatorreaktion wird unter Zugabe der Chromogen Lösung in Gang gesetzt. Die Extinktion wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 422 nm gemessen.

Zur Messung des cTnTs am ES 700 wurde zum einen der Erstgenerationsassay, der cTnT ELISA Test (cTnT Elisa), verwendet. Dieser Assay bedient sich eines polyklonalen Ziegen-Antihuman-cTnT-Antikörpers und eines monoklonalen Maus-Antihuman-cTnT-Antikörpers (Katus 1989). Aufgrund einer nachweisbaren Kreuzreaktion von 2 % (Hafner 1994) mit Skelettmuskel Troponin T wurde der polyklonale Antikörper im 1995 etablierten Zweitgenerationsassay, dem cTnT Enzymun Test (cTnT Enzymun), durch einen monoklonalen Maus-Antihuman-cTnT-Antikörper ersetzt. Dieser weist nur noch eine Kreuzreaktion von < 0,01 % mit Skelettmuskel Troponin T auf (Baum 1997). Der Cut-Off ist für beide Immunoassays <0,11 µg/l.

2.2.1.2 Messung von cTnT am Elecsys[®] 2010

2.2.1.2.1 Gerätebeschreibung des Elecsys[®] 2010 und Beschreibung des Verfahrens der Elektrochemilumineszenzdetektion (ECL)

Eine weitere Bestimmung von cTnT erfolgte am Elecsys[®] 2010 von Boehringer Mannheim (jetzt Roche Diagnostics GmbH).

Hierbei handelt es sich um einen vollautomatischen Analyser mit voller Random-Access Fähigkeit zur Messung verschiedener Immunoassays mit Hilfe der Elektrochemilumineszenzdetektion.

Für die Immunoassays werden an Antikörper gebundene Ruthenium(II)-tris(bipyridyl) Komplexe (im Weiteren: Ru(bpy)) verwendet, wobei kompetitive Tests, Brücken-Tests und Tests nach dem Sandwich-Verfahren möglich sind. Zur Detektion werden mittels Anlegen einer Spannung an einer Arbeitselektrode zwei Moleküle - Tripropylamin (TPA) und Ru(bpy)²⁺ - oxidiert. Das oxidierte TPA gibt spontan ein Proton (H⁺) ab und wird somit zu einem TPA Radikal. Das TPA Radikal und der oxidierte Ru(bpy)₃³⁺ Komplex reagieren nun miteinander, hierbei wird das Ru(bpy)₃³⁺ zu Ru(bpy)₃²⁺ zurückreduziert. Bei dieser Reduktion wird gleichzeitig über ein Lichtphoton (Wellenlänge 620 nm) Energie freigesetzt, welches als Lumineszenz Signal gemessen wird. Dabei wird TPA verbraucht, der Ru(bpy)₃²⁺ Komplex dagegen wird regeneriert und tritt erneut in den Zyklus ein. Gemessen wird ein bestimmter Bereich um das Intensitätsmaximum der Lichtemission, dieses wird dann in Konzentrationen umgerechnet wird.

2.2.1.2.2 Messung von cTnT am Elecsys[®] 2010 mit dem ECL Verfahren

Zur Bestimmung des cTnT am Elecsys[®] 2010 (cTnT Elec) wird auch ein One-Way Sandwich-Verfahren verwendet. Dazu wird das zu messende Patientenserum mit 2 monoklonalen Antikörpern inkubiert, wobei dieselben monoklonalen Maus-Antihuman-cTnT-Antikörper wie beim cTnT Enzymun Test verwendet werden. Der eine Antikörper ist biotinyliert, der andere mit dem Ru(bpy)₃²⁺ Komplex markiert. Die Antikörper binden an verschiedene Epitope des cTnTs. In der 2. Inkubationsphase wird ein Streptavidin-beschichteter, paramagnetischer Mikropartikel ergänzt, an dem der zuvor gebildete Antigen-Antikörper-Komplex über den Biotin-Anteil bindet. Der paramagnetische Mikropartikel wird mit Hilfe eines Magneten an die Arbeitselektrode gebunden, danach werden aus der Messzelle mit einer Pufferlösung das überschüssige Reagenz und Probenmaterial gewaschen. Durch Anlegen einer Spannung an die Arbeitselektrode wird die oben beschriebene ECL Reaktion in Gang gesetzt. Die produzierte Lichtstärke ist dem cTnT Gehalt der Probe direkt proportional. Der Cut-Off liegt bei ≤ 0,1 µg/l.

2.2.2 Messung von cTnI und der CK-MB-Konzentration am Stratus[®] II

2.2.2.1 Gerätebeschreibung des Stratus[®] II und Beschreibung des Fluoreszenz-Immunoassays

Die Messung von cTnI und der CK-MB-Konzentration wurde am Autoanalyser Stratus[®] II (Dade Diagnostics, München, Deutschland), einem vollautomatischen Autoanalyser, durchgeführt.

Die Analysen erfolgen mittels eines Fluoreszenz-Immunoassays. Verwendet wird hierzu eine mit einem spezifischen Antikörper bestückte Glasfiber-Matrix, auf welche die Probe vollautomatisch pipettiert wird. Das zu bestimmende Antigen bindet an den fixierten Antikörper. Als zweiter Schritt wird ein weiterer enzymmarkierter (alkalische Phosphatase), spezifischer Antikörper hinzugefügt. Mit Zugabe der Wasch-Substrat-Lösung wird der überschüssige unfixierte Antikörper entfernt und die Enzymreaktion eingeleitet, welche mittels Oberflächenfluorimetrie gemessen wird. Die Anregungswellenlänge ist 360 nm, die gemessene Wellenlänge 450 nm, die Messung erfolgt bei 37 °C. Die Höhe der Enzymreaktion ist der Konzentration des gebundenen Antigens direkt proportional.

2.2.2.2 Kardiales Troponin I

Die Messung von cTnI erfolgte mit einem Two-Step Sandwich-Immunoassay mit Hilfe zweier monoklonaler Maus-Anti-cTnI-Antikörper. Der Cut-Off des cTnIs liegt laut Hersteller bei 0,35 µg/l.

2.2.2.3 CK-MB-Konzentration

Auch der Two-Step Sandwich-Immunoassay zur Bestimmung der CK-MB-Konzentration erfolgt mit Hilfe zweier spezifischer, monoklonaler Maus-Anti-CK-MB-Antikörper. Der Cut-Off liegt bei 4,7 µg/l.

2.2.3 Messung von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, der CK-Gesamt- und CK-MB-Aktivität am Vitros® 950

2.2.3.1 Beschreibung des Vitros® 950 Analysesystems

Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, die CK-Gesamt-Aktivität und die CK-MB-Aktivität wurden mit Hilfe des Vitros 950® IRC Analysers (Ortho Clinical Diagnostics - Deutschland), das auf einer Mehrschicht-Filmtechnik basiert, gemessen.

Dabei wird die jeweilige Probe auf ein Testplättchen bestehend aus 3 Schichten aufgebracht, das Serum diffundiert in das Testplättchen und reagiert mit einem in einer Gelatinematrix befindlichem Reagenz. Die Messung des dabei gebildeten Farbstoffes erfolgt reflektometrisch.

2.2.3.2 Messung der CK-Gesamt-Aktivität

Die Bestimmung der Enzymkonzentration der CK-Gesamt-Aktivität erfolgt über eine kinetische Reflexionsmessung bei 37 °C und einer Wellenlänge von 670 nm. Der obere Referenzbereich ist < 80 U/l für Männer und < 70 U/l für Frauen.

2.2.3.3 Messung des CK-MB-Anteils an der CK-Gesamt-Aktivität

Bei der CK-MB Bestimmung wird zuerst die CK-M-Untereinheit mittels eines im Testplättchen enthaltenem Ziegen-Antihuman-CK-MM-Antikörperserums inhibiert und danach die kinetische Messung der verbliebenen CK-B-Einheit initiiert. Ein erhöhter CK-MB-Anteil an der CK-Gesamt-Aktivität von > 6 % bis < 20 % spricht für eine Herzmuskelschädigung. Die Messung der CK-MB-Aktivität erfolgte in dieser Studie nur, wenn die CK-Gesamt-Aktivität > 100 U/l war.

2.2.3.4 Messung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure

Die Bestimmung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure erfolgte über eine kalorimetrische Messung bei 37 °C und einer Wellenlänge von 670 nm.

Der Cut-Off des Kreatinins liegt bei 1,3 mg/dl für Männer und 1,1 mg/dl für Frauen.

Der Normbereich des Harnstoffs liegt zwischen 7 - 18 mg/dl.

Der Normbereich der Harnsäure wird für Männer mit 3,0 - 7,0 mg/dl und für Frauen mit 2,5 - 5,5 mg/dl angegeben.

2.2.4 Messung von Myoglobin am Nephelometer BN2®

Die Messung des Myoglobins erfolgte am Nephelometer BN2® (Behringwerke AG Deutschland) mit dem N-Latex-Myoglobin-Test.

Bei diesem Test bindet das Myoglobin in der Probe an Kaninchen-Antihuman-Myoglobin-Antikörper, die an Polystyrol-Partikel fixiert sind. Die gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe streuen das eingestrahlte Licht. Dabei ist das vorwärts gerichtete Streulicht dem Myoglobingehalt der Probe direkt proportional.

Der Cut-Off der Myoglobins liegt bei <62 µg/l.

2.3 Statistische Berechnungen

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Programm Microsoft Excel (Windows 1998), sowie mit dem Programm Analyse-It (Leeds, United Kingdom). Da es sich um nicht normalverteilte Werte handelte wurden abhängige Variablen mit dem Wilcoxon matched-pairs signed-ranks Test, unabhängige Variablen mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen. Der Mittelwert wurde verwendet, wenn pro Patient mehrere Messwerte eines Parameters zu berücksichtigen waren, z.B. zur Berechnung der Korrelation und der ROC Kurven. Zum Vergleich der verschiedenen Parameter wurde die Spearmansche Rangkorrelation berechnet. Zur

Berechnung der Spezifität und Sensitivität der verschiedenen Messpunkte hinsichtlich kardialer Ereignisse wurde eine ROC Analyse durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

3.1.1 Vorstellung des Patientenkollektives, Einteilung und Verlauf

3.1.1.1 Allgemeine Beschreibung

Die Gruppe mit dialysepflichtiger NI bestand aus 59 Patienten. Diese wurden 2- bzw. 3-mal pro Woche über 2 bis 4 Stunden hämodialysiert. Im Durchschnitt waren die Patienten 58,9 Jahre alt ($\pm 13,5$ Jahre) und wurden seit 77 Monaten dialysiert (± 55 Monate).

Für die Dialyse wurden dabei unterschiedliche Dialysemembranen verwendet: Bei 29 % der Patienten eine High-Flux-Membran (Polysulfon), bei den übrigen Patienten verschiedene Low-Flux-Membranen (Hämophan bei 35,5 %, Cuprophan bei 18,6 %, Cellulose bei 22 %).

In der Tabelle 1 sind die Erkrankungen, die zur terminalen NI führten, aufgelistet; dabei wurden unter Glomerulonephritis sämtliche Erkrankungen des Glomerulums - postinfektiöse (z.B. IgA Nephritis), akute und chronisch nicht- infektiöse (mesangioproliferative, membranöse Glomerulonephritis, u.a.; Herold 1994) - zusammengefasst. Zu den tubulo-interstitiellen Nephritiden wurden akute oder chronische, medikamentös-toxische und Analgetika-induzierte Nephritiden gezählt (Herold 1994). Zystennieren und angeborene Dysplasien wurden unter polyzystischen Nephropathien gesammelt. Unter "sonstigen" Ursachen wurden fokal-sklerosierende Nephropathie, Schrumpfniere bei maligner Hypertonie, terminale Niereninsuffizienz nach akutem Nierenversagen sowie Schrumpfniere unklarer Ätiologie subsummiert.

Tab.1. Dialysepflichtige NI: Ursächliche Erkrankungen der NI und Geschlechtsverteilung

Ursachen	n	m/w
GN	22	13/9
TIN	9	2/7
PN	5	1/4
PC	6	3/3
DN	8	6/2
Sonstige Ursachen	9	4/5
Gesamt	59	29/30

3.1.1.2 Einteilung in Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

Aufgrund der zu Beginn der Studie durchgeführten EKGs und echokardiographischen Untersuchungen, sowie der Anamnese und, sofern vorhanden, zusätzlicher Untersuchungen wie Röntgen-Thorax, Belastungs-EKG (3 Untersuchungen), Myokardszintigraphie (2 Untersuchungen) und Koronarangiographie (7 Untersuchungen) wurden die Patienten in folgende zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 bestand aus 31 Patienten ohne Hinweis auf KHK oder hämodynamisch relevante, kardiale Vorerkrankungen wie Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie. In diese Gruppe mit eingeschlossen waren 14 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, 1 Patient mit intermittierendem Vorhofflimmern, 1 Patient mit Vorhofseptumdefekt ohne höhergradigen Links-Rechts-Shunt und 2 Patienten mit Mitralinsuffizienz I° (Tab. 2).

In Gruppe 2 wurden 28 Patienten mit folgenden kardialen Vorerkrankungen zusammengefasst: 25 Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder hochgradigem Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung (typische Ap-Symptomatik, ERBST im EKG und/oder Dyskinesien in der Echokardiographie), davon 11 Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt; 3 weitere Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und/oder Herzinsuffizienz (Tab. 2).

Tab. 2. Dialysepflichtige NI: Kardiale Vorerkrankungen und Symptome der Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

Kardiale Vorerkrankungen	Alle Patienten	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl (Prozent)	Anzahl	in Prozent (%)	Anzahl	in Prozent (%)
KHK	25 (42,4%)	0	(0)	25	(89,3)
Z.n. MI	11 (18,6%)	0	(0)	11	(39,3)
Hypokinesie/ Akinesie	10 (16,9%)	0	(0)	10	(35,7)
ERBST	23 (39%)	0	(0)	23	(82,1)
Angina pectoris	9 (15,3%)	0	(0)	9	(32,1)
Kardiomyopathie	5 (8,5%)	0	(0)	5	(17,9)
Herzinsuffizienz	11 (18,6%)	0	(0)	11	(39,3)
weitere kardiale Vorerkrankungen					
Vitium	15 (25,4%)	2 ⁽¹⁾	(6,5)	13	(46,4)
VSD	1 (1,7%)	1 ⁽²⁾	(3,2)	0	(0)
LVH (konz.)	29 (49,2%)	14	(45,2)	15	(53,6)
LVH (dil.)	3 (5,1%)	0	(0)	3	(10,7)
VHF	8 (13,6%)	1 ⁽³⁾	(3,2)	7	(25)
SM	2 (3,4%)	0	(0)	2	(7,1)

Z.n. MI, Zustand nach Myokardinfarkt; KHK, koronare Herzerkrankung; Ap, Angina pectoris; ERBST, Erregungsrückbildungsstörungen im EKG; LVH, Linksventrikuläre Hypertrophie; konz., konzentrisch; dil., dilatativ; Vitium, Herzklappenventilien; VSD, Vorhofseptumdefekt; VHF, Vorhofflimmern; SM, Schrittmacher;

⁽¹⁾ Mitralinsuffizienz °I; ⁽²⁾ Vorhofseptumdefekt ohne relevanten Links-Rechts-Shunt; ⁽³⁾ intermittierendes VHF

Sonstige kardiale Auffälligkeiten wie linksventrikuläre Hypertrophie, Vitien u.a. sind dem unteren Teil der Tabelle 2 zu entnehmen.

Die Patientendaten wie Alter, mittlere Dialysedauer und Geschlechtsverteilung sind in der Tabelle 3 aufgelistet. Dabei waren die Patienten der Gruppe 2 signifikant älter als die der Gruppe 1 ($p < 0,0001$).

Tab. 3. Dialysepflichtige NI: Anzahl, Geschlechtsverteilung, Alter und Dialysedauer der beiden Gruppen

Parameter	Gruppe 1 MW (SD)	Gruppe 2 MW (SD)	MWU-Test
Anzahl	31	28	
Geschlecht (m/w)	17/14	12/16	
Alter	51(11,21)	67,3(10,33)	p<0,0001
Dialysedauer*	78,9(54,0)	75(57,61)	ns

*Dialysedauer in Monaten; ns, nicht signifikant

Sonstige Erkrankungen wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, NI assoziierte Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen (außer KHK) und andere sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tab. 4. Dialysepflichtige NI: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, NI assoziierte Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen (außer KHK) innerhalb der beiden Gruppen

Sonstige Vorerkrankungen	Ges. Anzahl	Gruppe 1		Gruppe 2	
		Anzahl	in Prozent (%)	Anzahl	in Prozent (%)
pAVK	5	2	(6,5)	3	(10,7)
Z.n. Apoplex, VBI	8	1	(3,2)	7	(25)
Aortensklerose	8	3	(9,7)	5	(17,9)
Vaskulitis	3	2	(6,5)	1	(3,6)
Aortenaneurysma	1	0	(0)	1	(3,6)
art. Hypertonie	49	24	(77,4)	25	(89,3)
pulm. Hypertonie	2	0	(0)	2	(7,1)
COPD	5	1	(3,2)	4	(14,3)
Nikotinabusus	11	6	(19,4)	5	(17,9)
Diabetes mellitus	11	3	(9,7)	8	(28,6)
Hyperlipidämie	7	4	(12,9)	3	(10,7)
Hyperpara.	46	22	(71)	24	(85,7)
Hyperurikämie	50	25	(80,6)	25	(89,3)
renale Anämie	44	21	(67,7)	23	(82,1)
Hepatitis B, C	11	7	(22,6)	4	(14,3)

pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; VBI, vertebrobasiläre Insuffizienz; art. Hypertonie, arterielle Hypertonie; pulm, pulmonal; COPD, chronic obstructiv pulmonary disease; Hyperpara, Hyperparathyreoidismus

Die Ursachen der NI innerhalb der beiden Gruppen gehen aus Tabelle 5 hervor.

Tab. 5. Dialysepflichtige NI: Ursachen der NI innerhalb der beiden Gruppen

Ursachen der NI	Ges. Anzahl	Gruppe 1		Gruppe 2	
		Anzahl	in Prozent (%)	Anzahl	in Prozent (%)
GN	22	16	(51,6)	6	(21,4)
TIN	9	1	(3,2)	8	(28,6)
PN	5	1	(3,2)	4	(14,3)
PC	6	4	(12,9)	2	(7,1)
DN	8	3	(9,7)	5	(17,9)
Sonstige Ursachen	9	6	(19,4)	3	(10,7)

3.1.2 Kardiale Marker bei dialysepflichtigen Patienten

3.1.2.1 CTnT Messungen mit dem Enzymun Assay

3.1.2.1.1 Allgemeine Ergebnisse

CTnT wurde in insgesamt 565 Serumproben mit dem Enzymun Assay gemessen (cTnT Enzymun), davon 281 vor und 280 nach Dialyse. Der Median der Messungen vor Dialyse lag bei 0,03 µg/l (Bereich <0,01 - 2,07 µg/l) und nach Dialyse bei 0,04 µg/l (Bereich <0,01 - 1,89 µg/l, Tab. 6). Insgesamt waren in 16,6 % aller Seren die cTnT Enzymun Werte oberhalb des Cut-Offs (Tab.7).

Die cTnT Enzymun Messungen waren nach Dialyse um 24,9 % höher als die Messungen vor Dialyse ($p < 0,0001$); dies war bei allen Dialysemembranen zu beobachten: Unter Verwendung der High-Flux-Membran Polysulfon nahmen die cTnT Enzymun Werte nach Dialyse um 10,5 % zu, unter Verwendung der Low-Flux-Membranen Cuprophan um 18,9 %, Hämophan um 31,5 % und Cellulose um 37,7 %. Die Dialysedauer wurde hierbei nicht berücksichtigt.

Entsprechend lagen in den Abnahmen nach Dialyse mit 19,6 % mehr cTnT Enzymun Werte oberhalb des Cut-Offs als vor Dialyse mit 13,5 %. Die maximalen cTnT Enzymun Werte von 2,07 µg/l und 1,89 µg/l ließen sich einem Patienten (D43) zuordnen, bei dem im August 1996 eine Endokarditis festgestellt wurde (Tab. 6 und Anhang A Tab. A4).

Im Vergleich der Dialysemembranen fanden sich unter Verwendung der Low-Flux-Membran Hämophan deutlich mehr pathologische cTnT Enzymun Werte als unter Verwendung der übrigen Low-Flux-Membranen Cuprophan und Cellulose oder der High-Flux-Membran Polysulfon (Anhang A, Abb. A1 und A2).

Tab. 6. Dialysepflichtige NI: CTnT Enzymun Werte in der Übersicht

Abnahme	Anzahl	MW µg/l	Median µg/l	SD	Min µg/l	Max µg/l	Wp
alle vor D.	281	0,06	0,03	0,1471	<0,01	2,07	p<0,0001
nach D.	280	0,08	0,04	0,1576	<0,01	1,89	
transpl.	4	0,01	0,01	n.d.	<0,01	0,01	
1 vor D.	56	0,07	0,03	0,0897	<0,01	0,49	p<0,0001
nach D.	56	0,08	0,05	0,1151	<0,01	0,67	
2 vor D.	56	0,07	0,04	0,0972	<0,01	0,57	p<0,0001
nach D.	57	0,09	0,05	0,1288	<0,01	0,8	
3 vor D.	58	0,04	0	0,0803	<0,01	0,46	p<0,0001
nach D.	58	0,07	0,03	0,1137	<0,01	0,62	
4 vor D.	58	0,04	0,02	0,0825	<0,01	0,44	p<0,0001
nach D.	57	0,06	0,03	0,0944	<0,01	0,49	
transpl.	1	0,01	0,01	n.d.	0,01	0,01	
5 vor D.	53	0,09	0,04	0,2804	<0,01	2,07	p=0,0436
nach D.	52	0,10	0,04	0,2794	<0,01	1,89	
transpl.	3	0,01	0,01	n.d.	<0,01	0,01	

n.d.= nicht durchgeführt

3.1.2.1.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In Gruppe 1 - Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen - lag der Median der cTnT Enzymun Messungen vor Dialyse bei 0,02 µg/l (Bereich <0,01 - 2,07 µg/l), nach Dialyse bei 0,03 µg/l (Bereich: <0,01 - 1,89 µg/l; Anhang A, Tab. A1).

Pathologische Werte ab 0,11 µg/l fanden sich in 10,4 % der Seren (siehe Tab. 7). Diese traten bei 5 der 31 Patienten (16,1 %) auf, 3 der Patienten hatten mindestens 8 erhöhte cTnT Enzymun Messwerte. Bei den beiden übrigen Patienten waren cTnT Enzymun Erhöhungen in nur wenigen Seren (1- oder 2-mal) nachweisbar (Anhang A, Abb. A3).

In Gruppe 2 mit 28 Patienten lag der Median des cTnT Enzymuns in den Seren vor Dialyse bei 0,04 µg/l (Bereich <0,01 - 0,52 µ/l, Anhang A, Tab. A1), nach Dialyse bei 0,05 µg/l (Bereich <0,01 - 0,82 µg/l; Anhang A, Tab. A1).

Werte, oberhalb des Cut-Offs, traten mit 23,2 % wesentlich häufiger auf als in der Gruppe ohne kardiale Vorerkrankungen (Tab. 7). Insgesamt hatten 12 Patienten (42,9 %) pathologische cTnT Enzymun Werte, 8 Patienten (D15, D35, D40, D45, D56, D64, D71, D81) in mindestens 4 Proben (Anhang A, Abb. A4). Die Erhöhungen waren zumeist in den Seren vor und nach Dialyse - selten nur im Serum nach Dialyse - nachweisbar. Bei 4 dieser 8 Patienten konnten in nahezu allen Seren (9- oder 10-mal) erhöhte cTnT Enzymun Messungen nachgewiesen werden.

Tab. 7. Dialysepflichtige NI: Pathologische cTnT Enzymun Werte

Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte (µg/l)	Gruppe 1	Gruppe 2
1 vor D.	10 (17,9 %)	0,17	3/29	7/27
nach D.	12 (21,4 %)	0,19	4/29	8/27
2 vor D.	12 (21,4 %)	0,13	3/29	9/27
nach D.	14 (24,6 %)	0,16	4/29	10/28
3 vor D.	4 (6,9 %)	0,16	2/30	2/28
nach D.	13 (22 %)	0,13	4/30	9/28
4 vor D.	5 (8,6 %)	0,25	1/30	4/28
nach D.	10 (17,5 %)	0,14	3/29	7/28
5 vor D.	7 (13,2 %)	0,17	3/27	4/26
nach D.	6 (11,5 %)	0,22	3/27	3/25
Ges.	93/561 (16,6%)	0,17	30/289 (10,4%)	63/272 (23,2%)

Die Werte der Gruppe 2 waren vor wie nach Dialyse signifikant höher als in Gruppe 1 (vor Dialyse: p = 0,0178; Anhang A, Tab. A1; nach Dialyse: p = 0,0223). Wurden die Werte der Einzelabnahmen (nur Werte vor Dialyse) verglichen, waren nur die der 3. bis 5. Abnahme signifikant unterschiedlich, wobei die Werte der 3. und 4. Abnahme in Gruppe 2 und die der 5. Abnahme in Gruppe 1 höher waren (Anhang A, Tab. A2).

3.1.2.2 CTnT Messungen am Elecsys® 2010

3.1.2.2.1 Allgemeine Ergebnisse

Da von einigen Proben zu wenig Material vorhanden war und die cTnT Messungen am Elecsys® 2010 erst nach Bestimmung der anderen Parameter erfolgten, wurde cTnT am Elecsys® 2010 (im Weiteren cTnT Elec) in nur 498 Seren gemessen. Davon waren 241 Seren vor und 254 denen nach Dialyse entnommen. Der Median der cTnT Elec Konzentration vor Dialyse lag bei 0,034 µg/l (Bereich: < 0,001 - 2,17 µg/l), nach Dialyse bei 0,049 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,996 µg/l; Tab. 8).

Wie bereits bei den cTnT Enzymun Werten, waren die cTnT Elec Messwerte in den Abnahmen nach Dialyse statistisch signifikant höher als in denen vor Dialyse ($p < 0,0001$). Unter Verwendung der High-Flux-Membran Polysulfon wurde die Konzentration von cTnT Elec im Durchschnitt um 32,9 % erhöht, mit den Low-Flux-Membranen Cuprophan um 40,6 %, Hämophan um 29,9 % und Cellulose um 62,9 %.

In 91 Seren (18,4 %) lagen die cTnT Elec Messungen oberhalb des Cut-Offs, davon in 14,9 % vor Dialyse und in 21,7 % nach Dialyse (Tab. 9). Auch hier war die Verteilung der pathologischen Werte auf die Dialysemembranen unterschiedlich, die Anzahl pathologischer Werte unter Verwendung von Hämophan deutlich größer als bei den anderen (Anhang A, Abb. A1 und A2).

Der Maximalwert der cTnT Elec Bestimmungen war mit 2,17 µg/l erneut bei dem Patienten mit der Endokarditis zu finden (D43), der Wert nach Dialyse war aus Materialgründen nicht erhältlich.

Tab. 8. Dialysepflichtige NI: CTnT Elec Werte in der Übersicht

	Abnahme	Anzahl	MW µg/l	Median µg/l	SD	Min µg/l	Max µg/l	Wp
alle	vor D.	241	0,069	0,034	0,1634	<0,001	2,17	p<0,0001
	nach D.	254	0,084	0,049	0,1167	<0,001	0,996	
	transpl.	3	<0,001	<0,001	n.d.	<0,001	0,01	
1	vor D.	48	0,062	0,037	0,0813	<0,001	0,516	p=0,0154
	nach D.	50	0,077	0,039	0,1063	<0,001	0,588	
2	vor D.	46	0,061	0,029	0,0907	<0,001	0,507	p<0,0001
	nach D.	48	0,078	0,051	0,1054	<0,001	0,68	
3	vor D.	49	0,053	0,026	0,0796	<0,001	0,39	p<0,0001
	nach D.	51	0,089	0,054	0,1102	<0,001	0,584	
4	vor D.	46	0,066	0,030	0,1271	<0,001	0,741	p<0,0001
	nach D.	56	0,107	0,066	0,1562	<0,001	0,996	
	transpl.	1	0,011	0,011	n.d.			
5	vor D.	52	0,098	0,035	0,2983	<0,001	2,17	p<0,0001
	nach D.	49	0,064	0,04	0,0807	<0,001	0,479	
	transpl.	2	<0,001	<0,001	n.d.	<0,001	<0,001	

3.1.2.2.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In Gruppe 1 lag der Median der cTnT Elec Messungen vor Dialyse bei 0,026 µg/l (Bereich von < 0,001 - 2,17 µg/l; Anhang A, Tab. A1), nach Dialyse bei 0,038 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,680 µg/l)

Bei 7 Patienten (22,6 %) waren die Werte über dem Cut-Off. Bei zwei Patienten konnten in allen Seren, bei einem Patienten in 7 von 8 Proben, bei den übrigen in 1 bis 3 Proben erhöhte Werte gemessen werden (Anhang A, Abb. A3).

In Gruppe 2 war der Median der cTnT Elec Bestimmungen vor Dialyse 0,045 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,741 µg/l; Anhang A, Tab. A1), nach Dialyse 0,066 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,996 µg/l). Hier lagen mit 26,0 % deutlich mehr cTnT Elec Werte oberhalb des Cut-Offs als in der Gruppe ohne kardiale Vorerkrankungen (Gruppe 1: 11,5 %; Tab. 9).

Die pathologischen cTnT Elec Werte waren bei 13 der 28 Patienten (46,4 %) nachweisbar, bei sieben Patienten in mehr als der Hälfte der Proben, davon bei sechs Patienten in allen Seren (D64, D56, D40, D45, D35, D15; Anhang A, Abb. A4).

Tab. 9. Dialysepflichtige NI: Tabelle der pathologischen cTnT Elec Werte

	Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte (µg/l)	Gruppe 1	Gruppe 2
1	vor D.	6 (12,5%)	0,162	2/26	4/22
	nach D.	10 (20%)	0,223	4/27	6/23
2	vor D.	9 (19,6%)	0,145	2/25	7/21
	nach D.	11(22,9%)	0,154	5/26	6/22
3	vor D.	7 (14,3%)	0,141	1/25	6/24
	nach D.	13 (25,5%)	0,157	5/27	8/24
4	vor D.	6 (13%)	0,192	1/24	5/22
	nach D.	13 (23,2%)	0,204	4/28	9/28
5	vor D.	8 (15,4%)	0,171	3/27	5/25
	nach D.	8 (16,3%)	0,155	3/25	5/24
Ges.		91/495 (18,4%)	0,174	30/260 (11,5%)	61/235 (26%)

Die cTnT Elec Messungen waren in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 ($p = 0,0050$; Anhang A, Tab. A1), dieser signifikante Unterschied war auch nach Dialyse nachweisbar ($p = 0,0062$); unter Betrachtung der Einzelabnahmen vor Dialyse fielen in der 1. - 4. Abnahme ebenfalls signifikante Unterschiede mit höheren Werten in Gruppe 2 auf (Anhang A, Tab. A2), nicht jedoch in der 5. Abnahme ($p = 0,0640$); dies ist durch den hohen cTnT Elec Wert des Patienten (D43) mit der Endokarditis bedingt (5. Abnahme vor Dialyse 2,17 µg/l). Nicht gezeigt sind die Auswertungen nach Dialyse.

3.1.2.3 CTnT Messungen mit dem ELISA Assay

3.1.2.3.1 Allgemeine Ergebnisse

Die cTnT Bestimmung wurden mit dem cTnT ELISA Assay (cTnT Elisa) in 228 Seren vor Dialyse und in 227 Seren nach Dialyse durchgeführt.

Die Ergebnisse sind nur teilweise vergleichbar, da die untere Nachweisgrenze zum Zeitpunkt der 3. Abnahme zwischen den Messungen der Seren vor und nach Dialyse von $<0,01 \mu\text{g/l}$ auf $< 0,04 \mu\text{g/l}$ erhöht wurde. Eine Änderung des Cut-Offs wurde von Seiten des Herstellers nicht empfohlen.

Mit einer unteren Nachweisgrenze von $< 0,01 \mu\text{g/l}$ errechnete sich aus den Proben vor Dialyse ein Median von $0,02 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 0,9 \mu\text{g/l}$), aus denen nach Dialyse ein Median von $0,04 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 1,02 \mu\text{g/l}$). Lag die untere Nachweisgrenze bei $<0,04 \mu\text{g/l}$ (ab der 3. Abnahme nach Dialyse) betrug dies $0,08 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,04 - 1,61 \mu\text{g/l}$) vor und $0,08 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,04 - 2,84 \mu\text{g/l}$) nach Dialyse (Tab. 10).

Analog den anderen cTnT Assays bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten vor und nach Dialyse mit $p < 0,0001$, wobei wiederum die Werte nach Dialyse - unabhängig von der Dialysemembran - signifikant höher waren: Unter Verwendung der Dialysemembran Polysulfon ließ sich eine Zunahme der cTnT Elisa Werte um 36,6 %, von Cuprophane um 70,5 %, von Haemophan um 35,7 % und von Cellulose sogar um 97,0 % feststellen.

Tab. 10. Dialysepflichtige NI: CTnT Elisa Werte in der Übersicht

Abnahme	Anzahl	MW $\mu\text{g/l}$	Median $\mu\text{g/l}$	SD	Min $\mu\text{g/l}$	Max $\mu\text{g/l}$	Wp
alle vor D.	170	0,09	0,02	0,1680	$<0,01$	0,9	$p<0,0001$
alle vor D.*	58	0,17	0,08	0,2725	$<0,04$	1,61	$p<0,0001$
alle nach D.	112	0,14	0,04	0,2252	$<0,01$	1,02	
alle nach D.*	115	0,18	0,08	0,3838	$<0,04$	2,84	
transpl.	1	0,05	0,05				
1 vor D.	56	0,10	0,01	0,1648	$<0,01$	0,72	$p<0,0001$
1 nach D.	55	0,15	0,04	0,2257	$<0,01$	0,99	
2 vor D.	56	0,08	0,02	0,1406	$<0,01$	0,65	$p<0,0001$
2 nach D.	57	0,14	0,04	0,2216	$<0,01$	1,02	
3 vor D.	58	0,09	0,02	0,1756	$<0,01$	0,9	*
3 nach D.*	58	0,13	0,06	0,1932	$<0,04$	0,91	
4 vor D.*	58	0,17	0,08	0,2733	$<0,04$	1,61	$p<0,0001$
4 nach D.*	57	0,23	0,10	0,4342	$<0,04$	2,84	
transpl.*	1	0,05	0,05				

*) Werte mit uNW $<0,04\mu\text{g/l}$

In 154 (33,8 %) Seren lagen die cTnT Elisa Werte oberhalb der diagnostischen Entscheidungsgrenze, davon in insgesamt 66 Seren (28,9 %) vor und in 87 Seren (38,3 %) nach Dialyse, wobei etwas mehr pathologische Werte nach Erhöhung der unteren Nachweisgrenze gemessen wurden: Bei einer unterer Nachweisgrenze von $< 0,01 \mu\text{g/l}$ waren 24,1 % der Werte

vor und 33,9 % der Werte nach Dialyse erhöht, bei einer unteren Nachweisgrenze von $<0,04 \mu\text{g/l}$ waren es 43,1 % vor und 42,6 % nach Dialyse (Tab. 11).

Die Verteilung der pathologischen cTnT Elisa Werte auf die verschiedenen Dialysemembranen ist den Abbildungen A1 und A2 (Anhang A) zu entnehmen, die meisten fanden sich unter Verwendung von Hämophan und Cuprophan.

Die Maximalwerte wurden zum 4. Abnahmezeitpunkt mit $1,61 \mu\text{g/l}$ vor und $2,84 \mu\text{g/l}$ nach Dialyse bei einem Patienten gemessen, der zu diesem Zeitpunkt über linksthorakale Schmerzen und einen schlechten Allgemeinzustand klagte (D50). Die deshalb veranlasste Myokardszintigraphie und Koronarangiographie waren jedoch unauffällig.

3.1.2.3.2. Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

Bemerkung: Die Mediane der cTnT Elisa Werte beziehen sich im folgenden Text nur auf die Werte mit einer unteren Nachweisgrenze von $< 0,01 \mu\text{g/l}$, die mit der höheren Nachweisgrenze sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen.

In Gruppe 1 lag der Median der cTnT Elisa Werte vor Dialyse bei $0,02 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 0,72 \mu\text{g/l}$; Anhang A, Tab. A1), nach Dialyse bei $0,05 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 1,02 \mu\text{g/l}$). Erhöhte Werte lagen in 20,5 % (bzw. 29,2 % bei unterer Nachweisgrenze von $< 0,04 \mu\text{g/l}$) der Seren vor (Tab. 11). Diese fanden sich bei 11 der 31 Patienten (35,5 %), davon bei 7 Patienten in mehr als 4 Proben, bei 3 Patienten in allen Seren (Anhang A, Abb. A3).

In Gruppe 2 errechnete sich vor Dialyse ein Median von $0,05 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 0,9 \mu\text{g/l}$; Anhang A, Tab A1) nach Dialyse ein Median von $0,09 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 0,82 \mu\text{g/l}$).

In 36,0 % der Messungen (57,1 % bei unterer Nachweisgrenze von $<0,04 \mu\text{g/l}$) waren die Werte oberhalb des Cut-Offs (Tab. 11). Diese waren auf 19 der 28 Patienten (67,9 %) verteilt, davon bei 11 Patienten in mehr als 50 % der Proben (Anhang A, Abb. A4).

Tab. 11. Dialysepflichtige NI: Tabelle der pathologischen cTnT Elisa Werte

Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte ($\mu\text{g/l}$)	Gruppe 1	Gruppe2
1 vor D.	17 (30,4%)	0,28	6/29	11/27
nach D.	17 (30,9%)	0,34	7/29	10/26
2 vor D.	14 (25,0%)	0,26	5/29	9/27
nach D.	21 (36,8%)	0,28	9/29	12/28
3 vor D.	10 (17,2%)	0,41	3/30	7/28
nach D. *	21 (36,2%)	0,18	8/30	13/28
4 vor D.*	25 (43,1%)	0,16	8/30	17/28
nach D.*	28 (49,1%)	0,21	10/29	18/28
Ges	79/282 (28,0%)	0,28	30/146 (20,5%)	49/136 (36,0%)
Ges. *	74/173 (42,8%)	0,20	26/89 (29,2%)	48/84 (57,1%)

*) Werte mit uNW $<0,04 \mu\text{g/l}$

Die cTnT Elisa Werte der Gruppe 2 waren höher und unterschieden sich signifikant von denen der Gruppe 1 (vor Dialyse: $p < 0,0162$; nach Dialyse: $p = 0,0265$; Anhang A, Tab. A1). Unter Berücksichtigung der einzelnen Abnahmen konnten nur in der 3. und 4. Abnahme vor Dialyse mit $p = 0,0499$ bzw. $p = 0,0080$ signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden (Anhang A, Tab. A2).

3.1.2.4 CTnI Messungen

3.1.2.4.1 Allgemeine Ergebnisse

CTnI wurde in insgesamt 564 Seren gemessen, davon in 281 Messungen vor Dialyse und in 279 nach Dialyse. Der Median aller Abnahmen vor Dialyse lag bei $0,2 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $0 - 1,2 \mu\text{g/l}$), nach Dialyse bei $0 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $0 - 0,9 \mu\text{g/l}$; Tab. 12).

Im Gegensatz zum cTnT lagen die cTnI Konzentrationen nach Dialyse deutlich unter denen vor Dialyse. Dies war statistisch signifikant ($p < 0,0001$), wobei alle verwendeten Dialysmembranen die cTnI Konzentration reduzierten, Polysulfon um $82,3 \%$, Cuprophane um $82,9 \%$, Haemophane um $80,8 \%$ und Cellulose um $86,0 \%$.

Unter den Dialysepflichtigen wurden in 68 Seren ($12,1 \%$) erhöhte Werte gemessen, davon in $21,7 \%$ der Seren vor Dialyse und in $2,5 \%$ der Seren nach Dialyse (Tab. 13). Die Verteilung der pathologischen Werte auf die Dialysmembranen war unterschiedlich, die meisten erhöhten Werte waren vor Dialyse erneut unter Verwendung von Cuprophane und Hämophane feststellbar (Anhang A, Abb. A1 und A2).

Der Maximalwert der cTnI Messungen wurde in der ersten Abnahme vor Dialyse mit $1,2 \mu\text{g/l}$ bei einem Patienten (D23) mit v.a. koronare Herzerkrankung, aber ohne akutes koronares Syndrom gemessen; nach Dialyse war der Maximalwert in der 5. Abnahme bei dem Patienten mit der Endokarditis (D43) zu finden, dieser Wert lag bei $0,9 \mu\text{g/l}$.

Ein Patient (D67) mit einem cTnI Wert von $1,1 \mu\text{g/l}$ in der 1. Abnahme klagte kurz vor der Blutabnahme über linksthorakale Schmerzen und Dyspnoe, eine Koronarangiographie im August 1995 war unauffällig, im Röntgen Thorax fanden sich Stauungszeichen bei vorbekanntem Vorhofseptumdefekt ohne höhergradigen Links-Rechts-Shunt. Die cTnT Messungen waren stets unauffällig. Im Verlauf des Abnahmejahres sanken die cTnI Werte langsam ab. Drei Tage vor der 5. Abnahme klagte er erneut über Atemnot, im EKG waren keine Ischämiezeichen feststellbar. Die cTnT Werte waren wieder unauffällig, cTnI in der Abnahme nach Dialyse mit $0,4 \mu\text{g/l}$ leicht erhöht bei einem unauffälligem Wert vor Dialyse.

Tab. 12. Dialysepflichtige NI: cTnI Werte in der Übersicht

	Abnahme	Anzahl	MW µg/l	Median µg/l	SD	Min µg/l	Max µg/l	Wp
alle	vor D.	281	0,21	0,2	0,2304	0	1,2	p<0,0001
	nach D.	279	0,04	0	0,1153	0	0,9	
	transpl.	4	0,01	0	n.d.	0	0,3	
1	vor D.	56	0,3	0,2	0,2929	0	1,2	p<0,0001
	nach D.	56	0,04	0	0,1290	0	0,7	
2	vor D.	56	0,16	0,1	0,1892	0	0,9	p<0,0001
	nach D.	57	0,02	0	0,0846	0	0,5	
3	vor D.	58	0,21	0,2	0,2008	0	0,8	p<0,0001
	nach D.	58	0,04	0	0,1285	0	0,8	
4	vor D.	58	0,26	0,2	0,2152	0	0,8	p<0,0001
	nach D.	57	0,03	0	0,0787	0	0,3	
	transpl.	1	0,3	0,3				
5	vor D.	53	0,11	0	0,1957	0	1	p=0,0015
	nach D.	51	0,05	0	0,1461	0	0,9	
	transpl.	3	0	0	n.d.	0	0	

3.1.2.4.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In Gruppe 1 lag der Median von cTnI vor Dialyse bei 0,18 µg/l (Bereich: 0 - 1,1 µg/l; Anhang A, Tab. A1), nach Dialyse bei 0 µg/l (Bereich: 0 - 0,9 µg/l).

Bei 15 Patienten (48,4 %) waren die cTnI Messungen oberhalb des Cut-Offs, davon bei 9 Patienten in nur einem der zehn Seren. Die höchste Anzahl hatte o.g. Patient (D67) mit 5 pathologischen cTnI Werten. Konstant erhöhte cTnI Werte wie bei den cTnT Assays waren bei keinem Patienten nachweisbar, was auf die Reduktion von cTnI durch die Dialyse zurückzuführen war (Anhang A, Abb. A3).

In Gruppe 2 wurde der Median von cTnI vor Dialyse mit 0,15 µg/l (Bereich: 0- 1,2 µg/l; Anhang A, Tab. A1), nach Dialyse mit 0,0 µg/l (Bereich: 0 - 0,8 µg/l) errechnet.

Wie bei den cTnT Assays war der Anteil pathologischer Werte in der Gruppe mit kardialen Vorerkrankungen mit 14,8 % höher als in der Gruppe ohne kardiale Vorerkrankungen (9,7 %; Tab. 13). In dieser Gruppe war cTnI bei 14 (50 %) Patienten mindestens einmal erhöht, davon bei 4 Patienten (D40, D81, D15, D33) in 3 bzw. 4 der 10 Seren und bei weiteren 3 Patienten (D23, D45, D79) in 5 der 10 Seren (Anhang A, Abb. A4). Zumeist waren die cTnI Werte nur vor Dialyse erhöht, selten auch nach Dialyse.

Ein signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den cTnI Werten beider Gruppen nicht nachweisen (vor Dialyse: $p = 0,6816$; nach Dialyse: $p = 0,2701$), ebenso wenig zwischen den Einzelabnahmen, wobei nur die Abnahmen vor Dialyse berücksichtigt wurden (Anhang A, Tab. A1 und A2).

Tab. 13. Dialysepflichtige NI: Tabelle der pathologischen cTnI Werte

Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte ($\mu\text{g/l}$)	Gruppe 1	Gruppe 2
1 vor D.	20 (35,7%)	0,55	10/29	10/27
nach D.	2 (3,6%)	0,6	0/29	2/27
2 vor D.	8 (14,3%)	0,5	1/29	7/27
nach D.	1 (1,8%)	0,5	0/29	1/28
3 vor D.	10 (17,2%)	0,55	5/30	5/28
nach D.	2 (3,4%)	0,6	0/30	2/28
4 vor D.	15 (25,9%)	0,5	8/30	7/28
nach D.	0		0/29	0/28
5 vor D.	8 (15,1%)	0,4	2/27	6/26
nach D.	2 (3,9%)	0,65	2/27	0/24
Ges.	68/560 (12,1%)	0,5	28/289 (9,7%)	40/271 (14,8%)

3.1.2.5 CK, CK-MB-Aktivität, CK-MB-Konzentration und Myoglobin

3.1.2.5.1 Allgemeine Ergebnisse

CK- und CK-MB-Aktivität

Die Werte der CK-Gesamt-Aktivität lagen überwiegend innerhalb des Normbereiches mit einem Median von jeweils 15 U/l vor und nach Dialyse (vor Dialyse Bereich: < 8 - 115 U/l; nach Dialyse Bereich: < 8 - 147 U/l; Tab. 14). Die Werte vor und nach Dialyse unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,2921$). Insgesamt waren 2,5 % der Werte oberhalb des Cut-Offs, 2,1 % vor und 2,9 % nach Dialyse (Tab. 14 und 15). Diese erhöhten CK-Aktivitäten wurden nur bei 3 der 59 Patienten gefunden; bei einem Patienten in 2 Proben (D73), einem weiteren in 5 (D28), beim dritten Patienten (D34) in 7 der 10 Seren. Bei Patient D28 lag der Anteil der CK-MB an der CK-Gesamt-Aktivität jeweils unter 6 %, die CK-MB-Konzentration war in 1 Probe erhöht. Bei Patient D34 zeigten sich in 4 Seren neben der erhöhten CK-Aktivität auch eine erhöhte CK-MB-Aktivität, die Messung des CK-MB-Anteils an der CK-Aktivität lag in 2 Seren bei 7,5 % bzw. 7,7 %. cTnT Elisa Werte waren bei dem gleichen Patienten in allen Seren erhöht, cTnT Enzymun in 2, cTnT Elec in 1 (von 3 gemessenen Proben), cTnI in 2 Seren und die CK-MB-Konzentration in 7 Seren (Anhang A, Tab. A4).

CK-MB-Konzentration

Der Median der CK-MB-Konzentration lag vor wie nach Dialyse bei 1,4 $\mu\text{g/l}$ (vor Dialyse Bereich: 0 - 48 $\mu\text{g/l}$, nach Dialyse Bereich: 0 - 12,4 $\mu\text{g/l}$; Tab. 14). Die Werte vor Dialyse waren statistisch signifikant höher ($p = 0,0052$). Wurden die Messungen der einzelnen Abnahmen von vor und nach Dialyse verglichen, fiel nur in der 5. Abnahme ein statistischer Unterschied auf ($p = 0,0013$), nicht dagegen in den anderen Abnahmen (1. Abnahme: $p = 0,0913$; 2. Abnahme: $p = 0,8266$; 3. Abnahme: $p = 0,7691$; 4. Abnahme: $p = 0,2311$). Unter Verwen-

derung der Low-Flux-Membranen wurde die CK-MB-Konzentration durchschnittlich um 11,7% reduziert, mit der High-Flux-Membran um 25,8 %.

Der höchste Messwert wurde in der 5. Abnahme vor Dialyse mit 48 µg/l (D32) erreicht. Dieser Wert wurde in wiederholten Messungen bestätigt, sonstige auffällige kardiale Parameter konnten in dieser Probe nicht nachgewiesen werden (Anhang A, Abb. A4).

Mit 8,6 % der Seren zeigten sich im Gegensatz zur CK-MB-Aktivität deutlich mehr CK-MB-Konzentrationen oberhalb des Cut-Offs, davon in 9,0 % der Seren vor Dialyse und 8,2 % der Seren nach Dialyse (Tab. 14 und 15).

Myoglobin

Das Myoglobin lag in 96,6 % der Seren oberhalb des Cut-Offs, mit einem Median von 137 µg/l (Bereich: 27 - 490 µg/l) vor und von 140 µg/l (Bereich: 26 - 639 µg/l) nach Dialyse (Tab. 14 und 15).

Zwischen den Werten vor und nach Dialyse war kein signifikanter Unterschied feststellbar (p = 0,4211). Durch die Low-Flux-Membranen wurde das Myoglobin geringgradig um 3 % erhöht, durch die High-Flux-Membran dagegen um 6,1 % reduziert.

Tab. 14. Dialysepflichtige NI: Tabelle der CK- Aktivität, CK-MB-Konzentration und Myoglobin Werte

		Anzahl	MW	Median	SD	Min	Max	Anzahl path. Werte	Wp
CK in U/l	vor D.	281	19,5	15	19,1735	<8	115	6 (2,1%)	p=0,2921
	nach D.	280	20	15	20,8488	<8	147	8 (2,9%)	
CK-MB Akt. in U/l	transpl.	4	<8	<8	n.d.	<8	20	0	
	vor D.	2	4,5	4,5		4	5	0	
	nach D.	5	6,6	7		4	8	2	
CK-MB Konz. in µg/l	transpl.	0						0	p=0,0052
	vor D.	279	2,2	1,4	3,4620	0	48	25 (9,0%)	
	nach D.	269	1,9	1,4	1,9351	0	12,4	22 (8,2%)	
Myoglobin in µg/l	transpl.	4	2,3	2,1	n.d.	1,1	4	0	p=0,4211
	vor D.	281	150,5	137	73,2877	27	490	271 (96,4 %)	
	nach D.	276	151,4	140	77,7261	26	639	267 (96,7 %)	
	transpl.	4	29,3	26,5	n.d.	<24	40	0	

Tab. 15. Dialysepflichtige NI: Tabelle der erhöhten CK- Aktivität, CK-MB-Konzentration, Myoglobin Werte

Abnahme		CK-Akt. Anzahl	CK-MB Konz. Anzahl	Myoglobin Anzahl
1	vor D.	2 (3,6%)	2 (3,7 %)	55 (98,2%)
	nach D.	2 (3,6%)	3 (6,5 %)	52 (92,9%)
2	vor D.	2 (3,6%)	3 (5,4%)	54 (96,4%)
	nach D.	2 (3,5%)	4 (7,0 %)	56 (100%)
3	vor D.	0	5 (8,6 %)	56 (96,6%)
	nach D.	1 (1,7%)	9 (15,8 %)	55 (98,2%)
4	vor D.	1 (1,7%)	6 (10,3 %)	55 (94,8%)
	nach D.	2 (3,5%)	2 (3,5 %)	56 (98,2%)
	transpl.	0	0	0
5	vor D.	1 (1,9%)	9 (17,0 %)	51 (94,4%)
	nach D.	1 (1,9%)	4 (7,7 %)	48 (94,1%)
	transpl.	0	0	0

3.1.2.5.2 Vergleich der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

CK-Aktivität

Der Median der CK-Aktivität lag vor Dialyse in Gruppe 1 bei 19,2 U/l (Bereich: < 8 - 115 U/l), nach Dialyse bei 20,8 U/l (Bereich: < 8 - 147 U/l); in Gruppe 2 bei 13,4 U/l (Bereich: < 8 - 56 U/l) vor und bei 13,9 U/l nach Dialyse (Bereich: < 8 - 60 U/l). Die Unterschiede waren signifikant ($p = 0,0241$ vor Dialyse, $p = 0,0081$ nach Dialyse), mit höheren Werten in Gruppe 1 (Anhang A, Tab. A1).

Nur bei 3 Patienten aus Gruppe 1 war die CK-Aktivität erhöht (siehe 3.1.2.5.1), wohingegen in Gruppe 2 in keinem Serum eine erhöhte Aktivität nachweisbar war.

CK-MB-Konzentration

In Gruppe 1 lag der Median der CK-MB-Konzentration bei 1,5 µg/l vor Dialyse (Bereich: 0-48 µg/l) und bei 1,9 µg/l nach Dialyse (Bereich: 0 - 10,5 µg/l) (Anhang A, Tab. A1).

In 9,0 % der Seren lagen die Werte über 4,7 µg/l. Dabei hatten 11 Patienten (35,5 %) in mindestens einem Serum eine erhöhte CK-MB-Konzentration, 6 dieser Patienten sporadisch und bei unauffälligen cTnT oder cTnI Werten. Bei 3 anderen Patienten lagen neben den CK-MB-Konzentrationserhöhungen pathologische cTnT Elisa und einmal cTnI Messungen vor. Ein weiterer Patient hatte gleichzeitig erhöhte cTnT Werte aller 3 Assays (D43); der letzte Patient (D61) mit 7 erhöhten CK-MB-Konzentrationswerten hatte konstant pathologische cTnT Werte aller 3 Assays (Anhang A, Tab. A4, Abb. A3).

In Gruppe 2 war der Median vor Dialyse bei 1,8 µg/l (Bereich: 0 - 13,7 µg/l), nach Dialyse bei 1,5 µg/l (Bereich: 0 - 12,4 µg/l) (Anhang A, Tab. A1).

Werte über 4,7 µg/l fanden sich in 8,2 % der Proben. Insgesamt war bei 8 Patienten (28,6 %) die CK-MB-Konzentration erhöht, bei 4 Patienten in jeweils einer Probe bei gleichzeitig un-

auffälligen Werten kardialer Troponine. In den Seren von drei weiteren Patienten (D40, D56, D71) war die CK-MB-Konzentration 1-mal bzw. 3- und 4-mal erhöht, wobei diese mit pathologischen cTnT Werten einhergingen. Bei dem Patienten D45 war sie in allen 10 Abnahmen erhöht, verbunden mit konstant erhöhten cTnT Werten aller 3 Assays und 5 pathologische cTnI Messungen (Anhang A, Tab. A5 und Abb. A4).

Die Messungen der CK-MB-Konzentration unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen nicht signifikant (vor Dialyse $p = 0,2645$, nach Dialyse $p = 0,9793$).

Myoglobin

Der Median des Myoglobins betrug in Gruppe 1 vor Dialyse $151,4 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $27 - 490 \mu\text{g/l}$) und $145 \mu\text{g/l}$ nach Dialyse (Bereich: $26 - 639 \mu\text{g/l}$); in Gruppe 2 $124,7 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $27 - 293 \mu\text{g/l}$) vor Dialyse und $124,3 \mu\text{g/l}$ nach Dialyse (Bereich: $26 - 333 \mu\text{g/l}$). Die Werte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,1027$ vor Dialyse, $p = 0,0849$ nach Dialyse; Anhang A, Tab. A1).

3.1.2.6 Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure

Der Median von Kreatinin lag vor Dialyse bei $10,8 \text{ mg/dl}$ (Bereich: $5,3 - 16,2 \text{ mg/dl}$), der von Harnstoff bei $64,2 \text{ mg/dl}$ (Bereich: $43,5 - 92,8 \text{ mg/dl}$) und von Harnsäure bei $6,9 \text{ mg/dl}$ (Bereich: $3,4 - 9,9 \text{ mg/dl}$). Nach Dialyse kam es im Mittel zu einer signifikanten Abnahme des Kreatinins auf $4,4 \text{ mg/dl}$ (Bereich: $2,2 - 6,6 \text{ mg/dl}$; $p < 0,0001$), des Harnstoffs auf 20 mg/dl (Bereich: $10,6 - 34,6 \text{ mg/dl}$; $p < 0,0001$) und der Harnsäure auf $2,1 \text{ mg/dl}$ (Bereich: $1,4 - 3,7 \text{ mg/dl}$; $p < 0,0001$).

Die Mittelwerte von Harnstoff und Harnsäure unterschieden sich zwischen den Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen nicht. Die Kreatinin Werte dagegen waren in Gruppe 1 signifikant höher (Anhang A, Tab. A1).

3.1.2.7 Kardiale Troponine und CK-MB-Konzentration bezogen auf die Ursachen der Niereninsuffizienz

Die jeweiligen Ursachen der terminalen NI sind in Kapitel 3.1.1.1 dargestellt. Aufgrund der niedrigen Fallzahl einiger Erkrankungen wurde auf statistische Berechnungen verzichtet. Die Mediane der Abnahmen vor Dialyse sind der Tabelle A3 (Anhang A) zu entnehmen, die Anzahl der Patienten mit erhöhten Werten der Abbildung A5 (Anhang A).

Der Median der cTnT Enzymun und cTnT Elec Werte (vor Dialyse) unterschied sich zwischen den verschiedenen Ursachen der NI nicht wesentlich.

Dagegen war der Median der cTnI Messungen bei den Patienten mit sonstigen Ursachen (0,24 µg/l) am höchsten, der Median der cTnT Elisa Werte unter den Patienten mit polyzystischer Nephropathie (0,1 µg/l) und der der CK-MB-Konzentration unter den Patienten mit Glomerulonephritis (2,2 µg/l).

Die Häufigkeit mindestens eines erhöhten cTnT Enzymun, cTnT Elec oder cTnI Wertes war unter Patienten mit diabetischer Nephropathie am größten. Für die cTnT Elisa Werte war dies unter Patienten mit angeborener Nephropathie der Fall, für die CK-MB-Konzentration unter denen mit Glomerulonephritis.

3.1.2.8 Vergleich der kardialen Troponine mit verschiedenen Parametern

Bemerkung: Die Korrelationskoeffizienten der cTnT Elisa Messungen wurden nur mit den Werten mit einer unteren Nachweisgrenze von $< 0,01$ µg/l errechnet.

Die im Folgenden genannten Korrelationskoeffizienten und Konfidenzintervalle sind den Tabellen 16 und 17 zu entnehmen.

3.1.2.8.1 Vergleich der cTnT Assays und des cTnIs

cTnT Enzymun

Ausgehend von allen Seren mit pathologischen cTnT Enzymun Messungen fanden sich gleichzeitig erhöhte cTnT Elisa Werte in 90,4 % (Gruppe 1: 91,7 %; Gruppe 2: 93,2 %) und gleichzeitig erhöhte cTnT Elec Werte in 96,1% (Gruppe 1: 100 %; Gruppe 2: 92,6 %). Die Werte der verschiedenen cTnT Assays korrelierten jeweils signifikant (jeweils $p < 0,0001$).

Gleichzeitig erhöhte Werte von cTnT Enzymun und cTnI fanden sich in 41 % der Seren mit erhöhten cTnT Enzymun Messungen vor Dialyse (Gruppe 1: 10,1 %; Gruppe 2: 25,0 %) und in 7,1% der Seren nach Dialyse. Lediglich nach Dialyse korrelierten die Werte signifikant ($r = 0,33$; $p = 0,0108$), dagegen bestand in den Abnahmen vor Dialyse keine signifikante Korrelation ($r = 0,19$; $p = 0,1413$)

cTnT Elec

In 79 % der 91 Seren mit erhöhten cTnT Elec Werten fanden sich auch erhöhte cTnT Enzymun Messungen (Gruppe 1: 82,8 %; Gruppe 2: 78,7 %) und in 85,7% erhöhte cTnT Elisa Messungen (Gruppe 1: 90,9 %; Gruppe 2: 88,2 %).

In 14,5 % waren gleichzeitig die cTnI Werte erhöht (Gruppe 1: 6,9 %; Gruppe2: 18 %). Die Korrelation von cTnT Elec und cTnI war vor Dialyse nicht signifikant ($p = 0,2495$), dagegen bestand eine signifikante Korrelation nach Dialyse ($p = 0,0273$).

cTnT Elisa

In den Proben mit erhöhten cTnT Elisa Werten lagen in 52,6 % erhöhte Messungen von cTnT Enzymun (Gruppe 1: 39,3 %; Gruppe2: 60,2 %), in 63,6 % von cTnT Elec (52,4 %; 69,7%) und in 20 % von cTnI (8,9 %; 26,5 %) vor. Der Korrelationskoeffizient von cTnT Elisa und cTnI war vor Dialyse $r = 0,14$ ohne Signifikanz ($p = 0,2832$) und nach Dialyse $r = 0,28$ mit Signifikanz ($p = 0,0304$).

cTnI

In 29,4 % der Seren mit erhöhten cTnI Werten waren auch die cTnT Enzymun (Gruppe 1: 10,7 %; Gruppe 2: 47,2 %), in 54,4 % die cTnT Elisa (19,2 %; 81,2 %) und in 31,8 % die cTnT Elec Messungen (11,4 %; 46,4 %) erhöht. Eine signifikante Korrelation von cTnI und den cTnT Assays ließ sich nur in den Messungen nach Dialyse nachweisen (s.o.).

3.1.2.8.2 Vergleich der kardialen Troponine mit den übrigen kardialen Parametern

CK-Aktivität

Zwischen der CK-Aktivität und den kardialen Troponinen bestand keine signifikante Korrelation: In den Seren vor Dialyse wurde ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,03$ ($p = 0,8092$) mit cTnT Enzymun, von $r = -0,05$ ($p = 0,6970$) mit cTnT Elec, von $r = 0,08$ ($p = 0,5347$) mit cTnT Elisa und von $r = 0,19$ ($p = 0,1542$) mit cTnI errechnet. Die Korrelationskoeffizienten nach Dialyse sind der Tab. 17 zu entnehmen.

CK-MB-Konzentration

In 73,1% der Messungen waren die erhöhten CK-MB-Konzentrationen mit erhöhten Werten kardialer Troponine verbunden. Im Gegensatz zur CK-Aktivität korrelierte die CK-MB-Konzentration vor wie nach Dialyse signifikant mit den cTnT Assays (jeweils $p < 0,0001$). Keine Korrelation fand sich mit cTnI, der Korrelationskoeffizient war $r = 0,15$ ($p = 0,2525$) in den Abnahmen vor Dialyse und $r = 0,14$ ($p = 0,2891$) nach Dialyse.

Myoglobin

In den Abnahmen vor Dialyse korrelierten die Myoglobin Werte nicht mit den kardialen Troponinen. Lediglich in den Proben nach Dialyse bestand eine signifikante Korrelation mit den cTnT Elisa Werten, der Korrelationskoeffizient war $r = 0,28$ ($p = 0,0310$).

3.1.2.8.3 Vergleich der kardialen Troponine mit den nierenspezifischen Parametern

Eine signifikante Korrelation zwischen Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und cTnT Enzymun ließ sich vor wie nach Dialyse (vor Dialyse: $p = 0,0683$ für Kreatinin, $p = 0,2390$ für Harnstoff, $p = 0,3006$ für Harnsäure) nicht nachweisen.

Das Gleiche galt für die cTnT Elisa Messungen (vor Dialyse: $p = 0,0955$ für Kreatinin, $p = 0,9104$ für Harnstoff und $p = 0,8380$ für Harnsäure).

Für cTnT Elec fand sich in den Proben vor Dialyse eine signifikante, aber negative Korrelation mit Kreatinin ($p = 0,0075$). Keine Korrelation konnte zwischen Harnstoff ($p = 0,1313$) bzw. Harnsäure und cTnT Elec ($p = 0,2158$) gefunden werden.

Gleiches ließ sich für cTnI feststellen mit $p = 0,6777$ für cTnI und Kreatinin, $p = 0,8441$ für cTnI und Harnstoff, $p = 0,3740$ für cTnI und Harnsäure.

Ergänzt sei noch, dass das Myoglobin unabhängig vom Abnahmezeitpunkt signifikant mit Kreatinin und Harnstoff korrelierte; so lag der Korrelationskoeffizient zwischen Myoglobin und Kreatinin in den Abnahmen vor Dialyse bei $r = 0,49$ ($p < 0,0001$), zwischen Myoglobin und Harnstoff bei $r = 0,30$ ($p = 0,0230$).

3.1.2.8.4 Vergleich der kardialen Troponine mit dem Alter bzw. der Dialysedauer

Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, korrelierten die cTnT Bestimmungen (Werte vor Dialyse) mäßig, aber statistisch signifikant mit dem Alter der Patienten ($p < 0,0001$). Die cTnI Werte korrelierten hingegen nicht mit dem Alter ($p = 0,6859$).

Keine Korrelation bestand zwischen der Dialysedauer (Anzahl der Monate seit Beginn der Dialyse) und den kardialen Troponinen: Für cTnT Enzymun und die Dialysedauer lag die Wahrscheinlichkeit bei $p = 0,0719$, für cTnT Elec bei $p = 0,2857$, für cTnT Elisa bei $p = 0,1913$ und für cTnI bei $p = 0,5476$.

Tab. 16. Dialysepflichtige NI: Korrelationskoeffizienten der kardialen Troponine mit anderen Parametern (Werte vor Dialyse)

	TnT Elisa uNW: <0,01µg/l	TnT Enzymun	TnT Elec	TnI
	r Konfidenzinterv.	r Konfidenzinterv.	r Konfidenzinterv.	r Konfidenzinterv.
Kreatinin	-0,22 -0,45 bis 0,04	-0,24 -0,47 bis 0,02	-0,34* -0,55 bis -0,10	-0,06 -0,31 bis 0,20
Harnstoff	0,01 -0,24 bis 0,27	-0,16 -0,40 bis 0,10	-0,20 -0,43 bis 0,06	-0,03 -0,28 bis 0,23
Harnsäure	0,03 -0,23 bis 0,28	-0,14 -0,38 bis 0,12	-0,16 -0,40 bis 0,10	0,12 -0,14 bis 0,36
CK-Akt.	0,08 -0,18 bis 0,33	0,03 -0,23 bis 0,29	-0,05 -0,30 bis 0,21	0,19 -0,07 bis 0,42
CK-MB-Konz.	0,68* 0,51 bis 0,80	0,71* 0,55 bis 0,82	0,70* 0,54 bis 0,81	0,15 -0,11 bis 0,39
cTnT Elisa		0,85* 0,76 bis 0,91	0,80* 0,68 bis 0,87	0,14 -0,12 bis 0,38
cTnT Enzymun	0,85* 0,76 bis 0,91		0,94* 0,89 bis 0,96	0,19 -0,07 bis 0,43
cTnT Elec	0,80* 0,68 bis 0,87	0,94* 0,89 bis 0,96		0,15 -0,11 bis 0,39
Myoglobin	0,22 -0,04 bis 0,45	0,13 -0,13 bis 0,38	0,06 -0,21 bis 0,31	0,18 -0,08 bis 0,41
cTnI	0,14 -0,12 bis 0,38	0,19 -0,07 bis 0,43	0,15 -0,11 bis 0,39	
Alter	0,48* 0,25 bis 0,66	0,54* 0,33 bis 0,70	0,58* 0,37 bis 0,73	-0,05 -0,31 bis 0,21
Dialysedauer	0,17 -0,09 bis 0,41	0,24 -0,02 bis 0,46	0,14 -0,12 bis 0,38	-0,08 -0,33 bis 0,18

*signifikant, siehe Text

Tab. 17. Dialysepflichtige NI: Korrelationskoeffizienten der kardialen Troponine mit anderen Parametern (Werte nach Dialyse)

	TnT Enzymun	TnT Elec	TnT Elisa uNW: <0,01µg/l	TnI
	r Konfidenzinterv.	r Konfidenzinterv.	r Konfidenzinterv.	r Konfidenzinterv.
Kreatinin	-0,19 -0,43 bis 0,07	-0,26 -0,48 bis 0,01	-0,05 -0,30 bis 0,21	0,01 -0,25 bis 0,27
Harnstoff	-0,06 -0,31 bis 0,20	-0,17 -0,41 bis 0,09	0,12 -0,14 bis 0,37	-0,12 -0,36 bis 0,14
Harnsäure	0,05 -0,20 bis 0,31	0,10 -0,17 bis 0,35	0,19 -0,07 bis 0,42	-0,10 -0,35 bis 0,16
CK	0,0 -0,26 bis 0,25	-0,12 -0,37 bis 0,15	-0,01 -0,26 bis 0,25	-0,03 -0,28 bis 0,23
CK-MB-Konz.	0,54* 0,33 bis 0,70	0,58* 0,37 bis 0,73	0,53* 0,32 bis 0,69	0,14 -0,12 bis 0,38
cTnT Elisa	0,86* 0,77 bis 0,91	0,83* 0,72 bis 0,89		0,28* 0,03 bis 0,50
cTnT Enzymun		0,92* 0,87 bis 0,95	0,86* 0,77 bis 0,91	0,33* 0,08 bis 0,54
cTnT Elec	0,92* 0,87 bis 0,95		0,83* 0,72 bis 0,89	0,29* 0,03 bis 0,51
Myoglobin	0,16 -0,10 bis 0,40	0,06 -0,21 bis 0,31	0,28* 0,03 bis 0,50	0,07 -0,19 bis 0,32
cTnI	0,33* 0,08 bis 0,54	0,29* 0,03 bis 0,51	0,28* 0,03 bis 0,50	

*signifikant, siehe Text

3.1.2.9 Verläufe und Endpunkte

3.1.2.9.1 Kardiale Troponine vor und nach Nierentransplantation

Bei 4 Patienten der Gruppe 1 wurde im Laufe des Abnahmejahres eine Nierentransplantation durchgeführt (D42, D44, D57, D68). Insgesamt konnten 4 Seren nach Transplantation gesammelt werden. Der Median von Kreatinin sank von 12,5 mg/dl vor Dialyse auf 1,5 mg/dl nach Nierentransplantation, der von Harnstoff von 67 mg/dl auf 21 mg/dl, der von Harnsäure von 7,4 mg/dl auf 6,7 mg/dl.

Alle Patienten hatten unabhängig vom verwendeten Assay vor wie nach Transplantation normale cTnT Werte, ebenso lag die CK-Aktivität stets im Normbereich (Tabellen 6, 8, 10, 14).

Vor Transplantation lag cTnI in 5 von 30 Proben oberhalb des Cut-Offs, der Median der cTnI Messungen war 0,2 µg/l vor Dialyse (Bereich: 0,0 - 0,8 µg/l). In den 4 Seren nach Transplantation fanden sich keine erhöhten cTnI Werte mehr; hier war der Median bei 0,0 µg/l (Bereich: 0,0 - 0,3 µg/l; Tab. 12 und Anhang A, Tab. A4).

Eine erhöhte CK-MB-Konzentration war lediglich in einem Serum vor Transplantation nachweisbar (D68), nach Transplantation lagen alle Messwerte im Normbereich (Tab. 14 und Anhang A, Tab. A4).

Zusätzlich zeigten sich in 33 der 34 vor Nierentransplantation gewonnenen Proben erhöhte Myoglobin Werte. Der Median des Myoglobins war vor Transplantation bei 115 µg/l (Bereich: 83 – 311 µg/l). Nach Transplantation lagen alle Myoglobin Konzentrationen im Normbereich mit einem Median von 26,5 µg/l (< 24 – 40 µg/l; siehe Tab. 14).

3.1.2.9.2 Verläufe der kardialen Troponine

Bezüglich der cTnT Enzymun und Elec Werte kam es zwischen der 1. und 5. Abnahme nicht zu einer signifikanten Veränderung ($p = 0,0601$ für cTnT Enzymun und $p = 0,1064$ für cTnT Elec). Die cTnT Elisa Werte der 1. und 4. Abnahme konnten aufgrund der veränderten unteren Nachweisgrenze nicht verglichen werden.

Die cTnI Werte der 5. Abnahme waren signifikant niedriger als die der 1. Abnahme ($p < 0,0001$).

Bei 4 Patienten kam es im Laufe des Abnahmejahres zu einer Dynamik der Troponin Werte: Ein Patient (D50) der Gruppe 1 zeigte eine Zunahme der cTnT Elisa Konzentrationen bei unauffälligen cTnT Enzymun und Elec Werten. In der 4. Abnahme lag der cTnT Elisa Wert bei 1,61 µg/l vor Dialyse (2,84 µg/l nach Dialyse), gleichzeitig stiegen die CK-MB-Konzentration auf 6,4 µg/l und das cTnI auf 0,4 µg/l an. Zum gleichen Zeitpunkt klagte er über einen

schlechten Allgemeinzustand und linksthorakale Schmerzen, weiterführenden Untersuchungen waren jedoch ohne pathologischen Befund (Anhang A, Tab. A4).

Ein weiterer Patient (D34) der Gruppe 1 hatte ebenfalls einen deutlichen Anstieg der cTnT Elisa Werte bis auf 0,83 µg/l in der 4. Abnahme vor Dialyse (0,97 µg/l nach Dialyse). Ebenfalls in mehreren Seren erhöht waren die CK-Aktivität und die CK-MB-Konzentration, jedoch ohne Progredienz. CTnI, cTnT Enzymun und cTnT Elec waren lediglich in 2 bzw. 1 der Seren oberhalb des Cut-Offs, ohne Zunahme im weiteren Verlauf (Anhang A, Tab. A4).

Bei einem Patienten (D43) der gleichen Gruppe, der im August 1996 an einer Endokarditis erkrankte, kam es in der 5. Abnahme zu einer Zunahme der bereits zuvor erhöhten cTnT Enzymun und Elec Messungen bis zu Werten von 2,07 µg/l bzw. 2,17 µg/l (vor Dialyse); cTnI stieg erstmals zum Zeitpunkt der 5. Abnahme auf Werte oberhalb des Cut-Offs an (1,0 µg/l vor Dialyse; Anhang A, Tab. A4).

Ebenfalls zu einer deutlichen, aber kontinuierlichen Zunahme aller kardialen Troponine sowie der CK-MB-Konzentration kam es bei einem Patienten der Gruppe 2 (D45), der wiederholt über Dyspnoe klagte. Im Verlauf nahmen die ERBST im EKG zu, an Vorerkrankungen waren eine KHK, eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine Kardiomyopathie sowie eine COPD bekannt (Anhang A, Tab. A5).

3.1.2.9.3 Endpunkt kardialer Tod oder instabile Angina pectoris ROC Analysen

Endpunkt kardialer Tod oder instabile Angina pectoris

In Gruppe 1 kam es zu 2 Ereignissen: Patient D41 entwickelte im Juli 1996 Symptome einer instabilen Angina pectoris. Mittels Koronarangiographie wurde eine koronare 2-Gefäß-erkrankung diagnostiziert. Der Patient erhielt im Januar 1997 einen aorto-koronaren Bypass.

Der Patient (D43), der im August 1996 an einer Endokarditis erkrankte, starb im Mai 1997 im Rahmen einer erneuten Endokarditis an einer Sepsis.

Aus Gruppe 2 verstarben 4 Patienten mit erhöhten cTnT Werten (D33, D56, D64, D71): Patient D71 an einem akuten Myokardinfarkt, die Patienten D56 und D64 an Herzinsuffizienz. Bei diesen 3 Patienten bestand ein Z.n. Myokardinfarkt, während des Abnahmejahres war es bei allen zu einer Zunahme der Belastungsdyspnoe bzw. wiederholt zu präkordialen Schmerzen gekommen. Der 4. Patient (D33) verstarb infolge einer Herzinsuffizienz bei hochgradiger Aortenstenose.

3 dieser Patienten (D56, D64, D71) hatten in nahezu allen Seren erhöhten cTnT Werte -unabhängig vom verwendeten Assay - und in mindestens 1 Serum erhöhte cTnI Werte. Die CK-

MB-Konzentration war bei 2 Patienten mehrmals über dem Cut-Off. Der Patient D33 hatte in 1 bzw. 2 Seren erhöhte cTnT Werte und CK-MB-Konzentrationen und in 3 Seren erhöhte cTnI Werte (Anhang A, Tab. A4).

Es verstarb kein Patient mit unauffälligen cTnT und cTnI Messungen.

Zusätzlich entwickelte 1 Patient (D72) mit Z.n. AMI im Juni 1996 eine instabile Angina pectoris. Koronarangiographisch wurde eine 3-Gefäßerkrankung nachgewiesen. Lediglich 4 der 8 gemessenen cTnT Elisa Werte waren oberhalb des Cut-Offs, die übrigen Messwerte lagen im Normbereich.

ROC Analysen bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Die 6 oben genannten Patienten (D33, D41, D56, D64, D71, D72) wurden für die weitere Analyse als "positiv" im Sinne der Fragestellung gewertet.

Der Patient der Gruppe 1 (D43), der eine Endokarditis entwickelte und an einer Sepsis verstarb, wurde als "negativ" im Sinne der Fragestellung beurteilt.

Zum Vergleich der verschiedenen Assays wurde eine ROC Analyse durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität am Cut-Off sowie die Fläche unter der ROC Kurve sind in Tab. 18 und in den Abbildungen A6 - A11 (Anhang A) dargestellt. Im Weiteren werden die Werte vor Dialyse diskutiert.

ROC Analyse: Gruppe 1

In der Gruppe 1 lag die Fläche der cTnT Enzymun Werte unter der ROC Kurve bei 0,517 (cTnT Enzymun) und die der cTnT Elec Werte bei 0,533 (cTnT Elec): Im Bereich des Cut-Offs (0,08 - 0,15µg/l bzw. 0,089- 0,156 µg/l) war die Sensitivität jeweils bei 0 %, die Spezifität jeweils bei 90- 93,3 %. Die ROC Kurve der cTnT Elisa Werte hatte eine Fläche von 0,517, am Cut-Off (bei 0,10µg/l) lag die Sensitivität bei 0 %, die Spezifität bei 76,7 %.

In dieser Gruppe läge eine bessere Sensitivität (100 %) von cTnT Enzymun und cTnT Elec bei einem Wert von 0,02 µg/l bzw. 0,026 µg/l. Die Spezifität würde dabei jedoch auf 50,0 % bzw. 53,3 % gesenkt.

Bei den cTnI Werten war die Fläche unter der ROC Kurve 0,500.

Für die CK-MB-Konzentration war in der Gruppe 1 die Fläche unter der ROC Kurve denen der cTnT Assays vergleichbar und lag bei 0,533. Ebenso war es bei der Sensitivität und Spe-

zifität, die bei 0 % bzw. 90 - 93,3 % im Bereich des Cut-Offs lagen. Der bessere Grenzwert bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen hätte niedriger gelegen, bei 1,5 µg/l wurde die Sensitivität mit 100 %, die Spezifität mit 53,3 % berechnet.

ROC Analyse: Gruppe 2

Die Berechnung der ROC Kurven der cTnT Assays in Gruppe 2 ergab für cTnT Enzymun und cTnT Elec eine Fläche von 0,722 bzw. 0,730, für cTnT Elisa eine Fläche von 0,709.

Der beste Wert hinsichtlich Sensitivität und Spezifität lag für cTnT Enzymun am Cut-Off (0,1 µg/l; Sensitivität 60%; Spezifität 87 %), der der cTnT Elisa Messungen knapp darüber (0,11 µg/l) mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 73,9 %.

Im Bereich des Cut-Offs war die Sensitivität der cTnT Elec Werte 40 % mit einer Spezifität von 82,6 - 87 %. Bei gleicher Spezifität hätte der günstigere Grenzwert dieses Assays bei 0,093 µg/l mit einer Sensitivität von 60 % gelegen.

Für die CK-MB-Konzentration war die Fläche unter der ROC Kurve mit 0,887 größer als die der cTnT Assays. Am Cut-Off lag die Sensitivität bei 0 - 20 %; diese ließe sich bei einem niedrigeren Wert von 2,1 µg/l auf 100 %, mit einer Spezifität von 78,3 %, optimieren.

Wie in Gruppe 1 bestand auch in Gruppe 2 kein Zusammenhang zwischen den cTnI Werten und einem schlechtem Outcome; die cTnI Mittelwerte der Patienten mit kardialen Neuerkrankungen lagen unterhalb des Cut-Offs, die Fläche unter der ROC Kurve war 0,483.

ROC Analyse: Alle Patienten

Die Berechnungen der cTnT Assays und der CK-MB-Konzentration aller Patienten waren denen der Gruppe 2 vergleichbar (Tab. 18). Zur Verbesserung der Sensitivität wären die Grenzwerte für cTnT Elec bei 0,093 µg/l (Sensitivität 50 %, Spezifität 86,8 %) und für die CK-MB-Konzentration bei 2,3 µg/l (Sensitivität 83,3 %, Spezifität 75,5 %) zu wählen. Der optimalste Wert von cTnT Enzymun lag am Cut-Off (0,1 µg/l; Sensitivität 50 %; Spezifität 88,7 %), der von cTnT Elisa knapp darüber bei 0,11 µg/l (Sensitivität 66,7 %, Spezifität 79,2%).

Wie bei den Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen lagen die Mittelwerte der cTnI Messungen der Patienten mit kardialen Neuerkrankungen unterhalb des Cut-Offs, die Fläche unter der ROC Kurve betrug 0,498.

Die Flächen unter den ROC Kurven aller Mittelwerte nach Dialyse sind der Tab. 18 zu entnehmen.

Bezüglich der cTnI Messungen war die Fläche unter den ROC Kurven in den Abnahmen nach Dialyse zumeist <0,500, lediglich bei allen Patienten lag die Fläche nach Dialyse mit 0,509 leicht darüber. Am Cut-Off wurde die Sensitivität mit 0 %, die Spezifität mit 100 % errechnet.

Tab 18. Dialysepflichtige NI: Tabelle der Sensitivität, Spezifität, Fläche unter der ROC Kurve der kardialen Troponine und der CK-MB-Konzentration beider Gruppen und aller Patienten bei kardialen Neuerkrankungen

Parameter	Gruppe	Abnahme	Wert in µg/l	Sensitivität	Spezifität	Fläche u.d. Kurve	p
cTnT Enzymun	1	v	0,08	0	90,0	0,517	0,4279
			0,15	0	93,3		
	1	n*				0,5	0,5000
	2	v	0,10	60	87	0,722	0,0422
	2	n	0,09	60	78,3	0,730	0,0245
			0,12	60	82,6		
	alle	v	0,10	50	88,7	0,711	0,0170
	alle	n	0,10	50	84,9	0,717	0,0124
cTnT Elec	1	v	0,089	0	90	0,533	0,3572
			0,156	0	93,3		
	1	n*				0,400	0,1318
	2	v	0,099	40	82,6	0,730	0,0236
			0,140	40	87		
	2	n	0,091	60	73,9	0,778	0,0026
			0,11	60	78,3		
alle	v	0,099	33,3	86,8	0,717	0,0170	
		0,140	33,3	88,7			
alle	n	0,091	50	77,4	0,741	0,0100	
		0,104	50	79,2			
cTnT Elisa uNW: <0,01µg/l	1	v	0,10	0	76,7	0,517	0,4279
	1	n	0,08	0	70	0,583	0,1786
			0,13	0	73,3		
	2	v	0,10	80	69,6	0,709	0,0459
	2	n	0,10	60	60,9	0,717	0,0189
	alle	v	0,10	66,7	73,6	0,709	0,0155
	alle	N	0,10	50	66	0,715	0,0036
cTnI	1	v*				0,500	0,5000
	1	n*				0,450	0,4268
	2	v*				0,483	0,4445
	2	n*				0,500	0,5000
	alle	v*				0,498	0,4941
	alle	n	0,3	0	100	0,509	0,4697

*) MW der Patienten mit kardialen Ereignissen unterhalb des Cut-Offs.

Fortsetzung **Tab. 18**

Parameter	Gruppe	Abnahme	Wert in µg/l	Sensitivität	Spezifität	Fläche u.d. Kurve	p
CK-MB Konz.	1	v	3,5	0	90	0,533	0,3572
			5,9	0	93,3		
	1	n	3,7	0	93,3	0,567	0,2306
			5,9	0	96,7		
	2	v	4,3	20	95,7	0,887	<0,0001
			5,2	0	95,7		
	2	n	4,3	0	95,7	0,765	0,0083
			9,5	0	100		
	alle	v	4,3	16,7	92,5	0,792	<0,0001
			5,2	0	92,5		
	alle	n	4,3	0	94,3	0,723	0,074
			5,9	0	96,2		

*) MW der Patienten mit kardialen Ereignissen unterhalb des Cut-Offs.

3.2 Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz

3.2.1 Vorstellung des Patientenkollektivs, Einteilung und Verlauf

3.2.1.1 Allgemeine Beschreibung

Über die Nephrologische Ambulanz des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München wurden 29 Patienten mit kompensierter, zu Beginn der Studie nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, erfasst. Der Altersdurchschnitt lag bei 58,6 Jahren (\pm 10,8 Jahre).

Die Einteilung der zur der Niereninsuffizienz führenden Erkrankungen erfolgte analog den dialysepflichtigen Patienten (siehe Kapitel 3.1.1.1). In der Gruppe der Glomerulonephritiden wurde ein Patient mit rapid progressiver GN bei Panarteriitis nodosa erfasst. Bei mehreren Patienten war die Ursache der kompensierten NI auf eine Tumornephrektomie zurückzuführen; diese wurden unter "sonstigen Ursachen" zusammengefasst (Tab. 19).

Tab. 19. Kompensierte NI: Ursächliche Erkrankungen der NI und Geschlechtsverteilung

Ursachen	Anzahl	m/w
GN	12	9/3
TIN	4	3/1
PN	1	0/1
PC	2	0/2
DN	2	2/0
Sonstige Ursachen	8	5/3
Gesamt	29	19/10

3.2.1.2 Einteilung in Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In Abhängigkeit ihrer Anamnese, sowie der EKG- und UKG-Untersuchungen wurden die Patienten in folgende 2 Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1 bestand aus 24 Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen. Ein Patient hatte EKG-Veränderungen bei Z.n. Myokarditis.

In der Gruppe 2 wurden 5 Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt und/oder koronarer Herzerkrankungen zusammengefasst. Bei einem Patienten bestand ein Zustand nach aorto-koronarer Bypassoperation.

In den Tabellen 20 – 22 sind die patientenrelevanten Daten dargestellt. Wie auch bei den dialysepflichtigen waren die Patienten in Gruppe 2 älter.

Tab. 20. Kompensierte NI: Kardiale Vorerkrankungen und Symptome der Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

Kardiale Vorerkrankungen*	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
KHK	0	(0)	5	(100)
Z.n. MI	0	(0)	4	(80)
Hypokinesie/Akinesie	0	(0)	1	(20)
ERBST (Z.n. Myokarditis)	1	(4,2)	2	(40)
Angina pectoris	0	(0)	1	(20)
Kardiomyopathie	0	(0)	0	(0)
Herzinsuffizienz	0	(0)	1	(20)
weitere kardiale Vorerkrankungen*				
Vitium	2	(8,3)	0	(0)
LVH (konz.)	12	(50)	1	(20)
Dyspnoe	0	(0)	1	(20)

*) KHK, koronare Herzerkrankung; Z.n. MI, Zustand nach Myokardinfarkt; ERBST, Erregungsrückbildungsstörungen im EKG; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; konz, konzentrisch; Vitium, Herzvitium, hier Trikuspidalinsuffizienz und Mitralsuffizienz jeweils °I.

Tab. 21. Kompensierte NI: Anzahl, Geschlechtsverteilung und Alter innerhalb beiden Gruppen

	Gruppe 1 MW (SD)	Gruppe 2 MW (SD)
Anzahl	24	5
Geschlecht (m/w)	15/9	4/1
Alter	57,5 (11,2138)	62 (6,6633)

Tab. 22. Kompensierte NI: Ursachen der NI, kardiovaskuläre Risikofaktoren, NI assoziierte Erkrankungen, vasculäre Erkrankungen (außer KHK) innerhalb der beiden Gruppen

Ursachen der NI	Gesamt	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
GN	12	9	(37,5)	3	(60)
TIN	4	3	(12,5)	1	(20)
PN	1	1	(4,2)	0	(0)
PC	2	2	(8,3)	0	(0)
DN	2	2	(8,3)	0	(0)
Sonstige Ursachen	8	7	(29,2)	1	(20)
Sonstige Vorerkrankungen*	Gesamt	Gruppe 1		Gruppe 2	
		Anzahl	Prozent (%)	Anzahl	Prozent (%)
pAVK	2	2	(8,3)	0	(0)
Z.n. Apoplex, VBI	1	1	(4,2)	0	(0)
Vaskulitis	1	0	(0)	1	(20)
Aortenaneurysma	1	1	(4,2)	0	(0)
art. Hypertonie	26	21	(87,5)	5	(100)
COPD	2	2	(8,3)	0	(0)
Diabetes mellitus	5	3	(12,5)	2	(40)
Hyperlipidämie	4	2	(8,3)	2	(40)
Hyperpara.	23	18	(75)	5	(100)
Hyperurikämie	6	6	(25)	0	(0)
renale Anämie	12	11	(45,8)	1	(20)
Hepatitis B, C	2	2	(8,3)	0	(0)

*) pAVK, periphere arterielle Verchlußkrankheit; VBI, vertebrobasiläre Insuffizienz; art. Hypertonie, arterielle Hypertonie; COPD, chronic obstructiv pulmonary disease; Hyperpara., Hyperparathyreoidismus;

3.2.1.3 Verlauf der Niereninsuffizienz

Von den 24 Patienten der Gruppe 1 entwickelten 8 (K4, K6, K8, K12, K14, K27, K35, K39) während des Abnahmejahres eine irreversible terminale Niereninsuffizienz und mussten hämodialysiert werden.

Aus der Gruppe 2 musste ein Patient (K24) während der Anlage eines aorto-koronaren Bypasses im März 1996 vorübergehend dialysiert werden, so dass zum Zeitpunkt der 4. Abnahme je ein Serum vor und nach Dialyse vorlagen.

Im Beobachtungsjahr wurden weitere 4 Patienten (K22, K28, K31, K32) dialysepflichtig (Tab. 23).

Tab. 23. Kompensierte NI: Verlauf der Niereninsuffizienz

	1./2. Abnahme	3. Abnahme	4. Abnahme	5. Abnahme	nach 2 Jahren
Gruppe 1					
kompensierte NI	24	23	19	15	12
dialysepflichtige NI	0	1	5	8	12
Gruppe 2					
kompensierte NI	5	5	4	5	3
dialysepflichtige NI	0	0	1	0	2

3.2.2 Kardiale Marker bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz

3.2.2.1 CTnT Messungen mit dem Enzymun Assay

3.2.2.1.1 Allgemeine Ergebnisse

cTnT Enzymun wurde in 124 Seren von 29 Patienten mit kompensierter NI gemessen, der Median der Werte lag bei $< 0,01 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 0,46 \mu\text{g/l}$).

Bei den 9 Patienten, die im Abnahmezeitraum dialysepflichtig wurden, fand sich in den jeweils 11 Seren vor und nach Dialyse ein vergleichbarer Median von $0,02 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,01 - 0,43 \mu\text{g/l}$ vor Dialyse; Bereich: $< 0,01 - 0,57 \mu\text{g/l}$ nach Dialyse, Tab. 24).

Der prozentuale Anteil erhöhter cTnT Enzymun Werte lag unter kompensierter NI bei 4,8 % und stieg unter terminaler NI auf 18,2 % an (Tab. 25).

Der Unterschied dieser Werte lässt sich vor allem dadurch erklären, dass die einzigen Patienten mit bereits zu Beginn der Studie erhöhten cTnT Enzymun Werten (K12, K39, s. u.) innerhalb des Abnahmejahres dialysepflichtig wurden. Dies führte zu einer relativen Vermehrung erhöhter Messungen innerhalb der Dialysepflichtigen im Vergleich zu denen mit kompensierter NI.

Die höchsten cTnT Enzymun Werte konnten einem Patienten zugeordnet werden (K12) und waren zwischen den verschiedenen Stadien der NI vergleichbar; unter kompensierter NI lag der Maximalwert bei 0,46 µg/l, unter Dialysepflichtigkeit bei 0,43 µg/l vor und bei 0,57 µg/l nach Dialyse (Anhang B, Tab. B5).

Tab. 24. Kompensierte NI: CTnT Enzymun Werte

	Abnahme	Anzahl	MW µg/l	Median µg/l	SD	Min µg/l	Max µg/l	
alle	kompensiert	124	0,03	<0,01	0,0741	<0,01	0,46	
	vor D.	11	0,09	0,02	0,1539	<0,01	0,43	
	nach D.	11	0,10	0,02	0,1751	<0,01	0,57	
1	kompensiert	29	0,04	<0,01	0,0802	<0,01	0,37	
	2	kompensiert	29	0,04	<0,01	0,0971	<0,01	0,46
	3	kompensiert	27	0,03	0,01	0,0486	<0,01	0,25
4	vor D.	0						
	nach D.	1	0,57	0,57				
	kompensiert	22	0,03	<0,01	0,0806	<0,01	0,39	
5	vor D.	6	0,08	0,02	0,1456	<0,01	0,4	
	nach D.	6	0,07	0,02	0,1220	<0,01	0,34	
	kompensiert	17	0,01	0,01	0,0148	<0,01	0,05	
5	vor D.	5	0,11	0,02	0,1614	0,01	0,43	
	nach D.	4	0,03	0,03	0,0259	<0,01	0,07	

Aufgrund der geringen Fallzahl der Dialysepflichtigen konnten keine statistischen Untersuchungen der Werte vor und nach Dialyse durchgeführt werden, rechnerisch kam es im Mittel zu einer leichten Abnahme der cTnT Enzymun Werte um 5,3 %.

3.2.2.1.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In Gruppe 2 fanden sich während des gesamten Abnahmejahres keinerlei pathologische cTnT Enzymun Werte (Tab. 25), der Median lag unter kompensierter NI bei 0,01 µg/l (Bereich: <0,01- 0,1 µg/l, Anhang B, Tabellen B1 und B2).

Dagegen wiesen 2 der 24 Patienten (8,3 %) aus Gruppe 1 pathologische cTnT Enzymun Werte auf: Der erste Patient (K12) zeigte bereits unter kompensierter NI konstant Werte oberhalb des Cut-Offs mit einem Median von 0,415 µg/l. Er wurde zwischen dem 2. und 3. Abnahmezeitpunkt dialysepflichtig. In den Abnahmen nach Dialyse kam es zu einer leichten Zunahme der cTnT Enzymun Werte mit einem Median von 0,455 µg/l, der Median der Abnahmen vor Dialyse lag dagegen wie unter kompensierter NI bei 0,415 µg/l (Anhang B, Tab. B5).

Der zweite Patient (K39) wurde zwischen dem 4. und 5. Abnahmezeitpunkt dialysepflichtig. In den Seren, gewonnen im Stadium der kompensierten NI, waren alle cTnT Enzymun Werte oberhalb des Cut-Offs mit einem Median von 0,275 µg/l. Nach Beginn der Dialyse war das cTnT nicht mehr mit dem Enzymun Assay gemessen worden, so dass hier die Vergleichswerte

te fehlten, allerdings zeigten die cTnT Elec Messungen im Stadium der kompensierten und der terminalen NI ebenfalls Werte oberhalb der diagnostischen Entscheidungsgrenze (Anhang B, Tab. B5).

Insgesamt lag unter kompensierter NI der Median von cTnT Enzymun in Gruppe 1 bei 0,01 µg/l (Bereich: < 0,01 - 0,46µg/l); unter Dialysepflichtigkeit bei 0,02 µg/l vor (Bereich: < 0,01 - 0,43 µg/l) und bei 0,03 µg/l nach Dialyse (Bereich: < 0,01 - 0,57 µg/l; Anhang B, Tabellen B1 und B2).

Tab. 25. Kompensierter NI: Pathologische cTnT Enzymun Werte

Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte (µg/l)	Gruppe 1	Gruppe 2
1 kompensiert	2 (6,9%)	0,34	2/24	0/5
2 kompensiert	2 (6,9%)	0,38	2/24	0/5
3 kompensiert	1 (3,7%)	0,25	1/22	0/5
nach D.	1 (100%)	0,57	1/1	
4 kompensiert	1 (4,5%)	0,39	1/18	0/4
vor D.	1 (16,7%)	0,4	1/5	0/1
nach D.	1 (16,7%)	0,34	1/5	0/1
5 kompensiert	0		0/12	0/5
vor D.	1 (20%)	0,43	1/5	
nach D.	0		0/4	
Ges. kompensiert	6/124 (4,8 %)	0,33	6/100 (6%)	0
dialysepflichtig	4/22 (18,2 %)	0,42	4/20 (20%)	0

3.2.2.2 CTnT Messungen am Elecsys® 2010

3.2.2.2.1 Allgemeine Ergebnisse

CTnT wurde am Elecsys® 2010 im Stadium der kompensierten NI in 122 Seren gemessen, der Median lag bei < 0,001 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,458 µg/l; Tab. 26).

Unter terminaler NI konnten in je 14 Proben vor und nach Dialyse cTnT Messungen am Elecsys® 2010 durchgeführt werden. Der Median war 0,036 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,416 µg/l) in den Abnahmen vor und 0,038 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,414 µg/l) in denen nach Dialyse (Tab. 26).

Analog dem cTnT Enzymun zeigten die Patienten K12 und K39 sowohl unter kompensierter wie auch dialysepflichtiger NI erhöhte cTnT Elec Werte. Darüberhinaus traten bei einem weiteren Patienten (K35) mit initial unauffälligen Messungen im Stadium der terminalen NI cTnT Elec Werte oberhalb des Cut-Offs auf (Anhang B, Tab. B5).

Unter kompensierter NI wurden im Durchschnitt in 4,9 % der Seren erhöhte cTnT Elec Konzentrationen gemessen. Unter dialysepflichtiger NI hingegen waren in 28,6 % der Seren die Messungen oberhalb des Cut-Offs (Tab. 27).

Die Werte nach Dialyse waren im Durchschnitt um 14,2 % niedriger als vor Dialyse.

Tab. 26. Kompensierte NI: CTnT Elec Werte

	Abnahme	Anzahl	MW µg/l	Median µg/l	SD	Min µg/l	Max µg/l
alle	kompensiert	122	0,029	<0,001	0,0732	<0,001	0,458
	vor D.	14	0,112	0,036	0,1471	<0,001	0,416
	nach D.	14	0,100	0,038	0,1273	<0,001	0,414
1	kompensiert	27	0,035	<0,001	0,0798	<0,001	0,326
2	kompensiert	28	0,034	<0,001	0,0802	<0,001	0,318
3	kompensiert	25	0,028	0,011	0,0604	<0,001	0,307
	vor D.	0					
	nach D.	1	0,414	0,414			
4	kompensiert	22	0,035	0,006	0,0944	<0,001	0,458
	vor D.	6	0,080	0,030	0,1204	0,013	0,348
	nach D.	6	0,075	0,035	0,1129	<0,001	0,325
5	kompensiert	20	0,011	<0,001	0,0171	<0,001	0,059
	vor D.	8	0,136	0,055	0,1601	<0,001	0,416
	nach D.	7	0,077	0,061	0,0797	<0,001	0,252

3.2.2.2.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In Gruppe 2 waren alle cTnT Elec Werte unterhalb der diagnostischen Entscheidungsgrenze (Tab. 27), unter kompensierter NI war der Median 0,004 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,066 µg/l), unter Dialyse 0,014 µg/l (Anhang B, Tabellen B1 und B2).

In Gruppe 1 lag der Median unter kompensierter NI bei 0,007 µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,458µg/l), unter terminaler NI bei 0,056 µg/l vor (Bereich: < 0,001 - 0,416 µg/l) und 0,062µg/l (Bereich: < 0,001 - 0,414 µg/l) nach Dialyse.

Der Mittelwert war bei den Patienten, die dialysepflichtig wurden, mit 0,127 µg/l vor Dialyse und mit 0,108 µg/l nach Dialyse jeweils oberhalb des Cut-Offs. Dagegen lag er unter kompensierter NI mit 0,041 µg/l weit darunter (Anhang B, Tab. B1 und 2).

Die erhöhten Werte konnten wiederum den 3 o.g. Patienten (K12, K35, K39) zugeordnet werden

Tab. 27. Kompensierte NI: Pathologische cTnT Elec Werte

	Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte (µg/l)	Gruppe 1	Gruppe 2
1	kompensiert	2 (7,4%)	0,310	2/22	0/5
	2 kompensiert	2 (7,1%)	0,316	2/23	0/5
3	kompensiert	1 (4%)	0,307	1/20	0/5
	nach D.	1 (100%)	0,414	1/1	
4	kompensiert	1 (4,5%)	0,458	1/18	0/4
	vor D.	1 (16,7%)	0,348	1/5	0/1
	nach D.	1 (16,7%)	0,325	1/5	0/1
5	kompensiert	0		0/15	0/5
	vor D.	3 (37,5%)	0,394	3/8	
	nach D.	2 (28,6%)	0,181	2/7	
Ges.	kompensiert	6/122 (4,9 %)	0,316	6/98 (6,1 %)	0
	dialysepflichtig	8/28 (28,6%)	0,336	8/26 (30,8 %)	0

3.2.2.3 CTnT Messungen mit dem ELISA Assay

3.2.2.3.1 Allgemeine Ergebnisse

Das cTnT wurde mit dem ELISA Assay in nur 70 Seren unter kompensierter Niereninsuffizienz gemessen, da der Assay im Februar 1996 zugunsten des cTnT Enzymun Assays vom Markt genommen wurde. Aufgrund der Erhöhung der unteren Nachweisgrenze (siehe Kapitel 3.1.2.3.1) erfolgten die Messungen der ersten beiden Abnahmen größtenteils mit einer unteren Nachweisgrenze von $< 0,01 \mu\text{g/l}$, die der 3. und 4. Abnahme mit einer unteren Nachweisgrenze von $< 0,04 \mu\text{g/l}$. Alle unter terminaler NI gewonnenen Seren wurden mit einer unteren Nachweisgrenze von $< 0,04 \mu\text{g/l}$ bestimmt, so dass zum besseren Vergleich im Folgenden die Werte mit dieser Nachweisgrenze diskutiert werden und die mit der niedrigeren unteren Nachweisgrenze in Klammern ergänzt sind:

Der Median der cTnT Elisa Werte lag unter kompensierter NI bei $< 0,04 \mu\text{g/l}$, der Bereich zwischen $< 0,04$ und $0,18 \mu\text{g/l}$ (bzw. Median $< 0,01 \mu\text{g/l}$, Bereich: $< 0,01$ - $4,2 \mu\text{g/l}$). Unter terminaler NI wurden 5 Messungen vor und 6 nach Dialyse durchgeführt, mit einem Median von je $0,07 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,04$ - $6,65 \mu\text{g/l}$ vor und $< 0,04$ - $6,4 \mu\text{g/l}$ nach Dialyse; Tab. 28).

Unter terminaler NI lag die Anzahl der cTnT Elisa positiven Seren mit 27,3 % höher als unter kompensierter NI mit 6,7 % (bzw. 10 % der Seren), dabei waren die Maximalwerte $6,65 \mu\text{g/l}$ und $4,2 \mu\text{g/l}$ (Tab. 29).

Tab. 28. Kompensierte NI: CTnT Elisa Werte

Abnahme	Anzahl	MW $\mu\text{g/l}$	Median $\mu\text{g/l}$	SD	Min $\mu\text{g/l}$	Max $\mu\text{g/l}$
alle kompensiert	40	0,16	$<0,01$	0,6899	$<0,01$	4,2
alle kompensiert*	30	0,04	$<0,04$	0,0425	$<0,04$	0,18
1 vor D.*	5	1,37	0,07	2,6381	$<0,04$	6,65
1 nach D.*	6	1,86	0,07	2,6126	$<0,04$	6,4
2 kompensiert	21	0,10	$<0,01$	0,3260	$<0,01$	1,52
2 kompensiert*	19	0,23	$<0,01$	0,9353	$<0,01$	4,2
3 kompensiert*	2	$<0,04$	$<0,04$	0	$<0,04$	$<0,04$
3 kompensiert*	20	0,04	$<0,04$	0,0407	$<0,04$	0,18
3 vor D.*	-					
3 nach D.*	1	4,53	4,53			
4 kompensiert*	8	0,05	$<0,04$	0,0492	$<0,04$	0,17
4 vor D.*	5	1,37	0,07	2,6381	$<0,04$	6,65
4 nach D.*	5	1,31	0,06	2,5431	$<0,04$	6,4

*) uNW $<0,04\mu\text{g/l}$

3.2.2.3.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In der Gruppe 2 lagen alle cTnT Elisa Werte im Normbereich (Tab. 29). Der Median war unter kompensierter NI bei $< 0,04 \mu\text{g/l}$ mit einem Bereich von $< 0,04 - 0,08 \mu\text{g/l}$ (bzw. $< 0,01 \mu\text{g/l}$, Bereich $< 0,01 - 0,02 \mu\text{g/l}$; Anhang B, Tabellen B1 und B2).

In der Gruppe 1 waren die cTnT Elisa Werte bei 3 Patienten (12,5 %) erhöht (Tab. 29). Dabei hatte Patient K12, wie bei den anderen cTnT Assays, durchgehend konstant erhöhte cTnT Elisa Konzentrationen bis zu $4,2 \mu\text{g/l}$ im Stadium der kompensierten NI und bis zu $6,65 \mu\text{g/l}$ unter terminaler NI. Patient K4 hatte in 1 der 3 Messungen mit $0,19 \mu\text{g/l}$ (1. Abnahmezeitpunkt) einen erhöhten Wert; Patient K22 in 3 der 4 Messungen mit einem Median von $0,18 \mu\text{g/l}$ und Maximum von $0,29 \mu\text{g/l}$ (Anhang B, Tab. B5).

Bei den beiden unter Kapitel 3.2.2.2.1. erwähnten Patienten mit pathologischen cTnT Elec Werten (K35, K39) waren keine Messungen mit dem Elisa Assay durchgeführt worden, so dass die Vergleichswerte fehlten.

Insgesamt lagen die Mediane der cTnT Elisa Werte in Gruppe 1 unterhalb des Cut-Offs: Unter kompensierter NI bei $< 0,04 \mu\text{g/l}$ mit einem Bereich von $< 0,04 - 0,18 \mu\text{g/l}$ (bzw. $< 0,01 \mu\text{g/l}$, Bereich: $< 0,01 - 4,2 \mu\text{g/l}$); unter terminaler NI bei $0,07 \mu\text{g/l}$ vor (Bereich: $< 0,04 - 6,65 \mu\text{g/l}$) und bei $0,07 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $< 0,04 - 6,4 \mu\text{g/l}$) nach Dialyse (Anhang B, Tabellen B1 und 2).

Tab. 29. Kompensierte NI: Pathologische cTnT Elisa Werte

Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte ($\mu\text{g/l}$)	Gruppe 1	Gruppe 2
1 kompensiert	3 (14,3%)	0,29	3/16	0/5
2 kompensiert	1 (5,3%)	4,2	1/14	0/5
2 kompensiert*	0		0/2	
3 kompensiert*	1 (5%)	0,18	1/15	0/5
nach D.*	1 (100%)	4,53	1/1	
4 kompensiert*	1 (12,5%)	0,17	1/7	0/1
vor D.*	1 (20%)	6,65	1/4	0/1
nach D.*	1 (20%)	6,4	1/4	0/1
Ges. kompensiert	4/40 (10%)	0,91	4/30 (13,3%)	0/10
Ges. kompensiert*	2/30 (6,7%)	0,18	2/24 (8,3%)	0/6
Ges. dialysepflichtig*	3/11 (27,3%)	6,4	3/9 (33,3%)	0/2

*) uNW $< 0,04 \mu\text{g/l}$

3.2.2.4 CTnI Messungen

3.2.2.4.1 Allgemeine Ergebnisse

CTnI wurde im Stadium der kompensierten Retention in 127 Seren bestimmt, der Median lag bei $0,0 \mu\text{g/l}$ (Bereich: $0,0 - 0,8 \mu\text{g/l}$).

28 Messungen erfolgten unter terminaler Niereninsuffizienz, davon jeweils 14 vor und nach Dialyse. Der Median dieser Werte lag bei 0,1 µg/l (Bereich: 0,0 - 0,4 µg/l) vor und 0,0 µg/l (0,0 - 0,1 µg/l) nach Dialyse (Tab. 30).

Durch das Dialyseverfahren wurden die cTnI Werte im Mittel um 91 % reduziert.

Im Durchschnitt waren unter kompensierter NI in 6,3 % der Seren die cTnI Konzentrationen erhöht, deren prozentualer Anteil schwankte innerhalb der einzelnen Abnahmen zwischen 0 % (5. Abnahme) und 14,8 % (3. Abnahme; siehe Tab. 31). Die höchste cTnI Konzentration war 0,8 µg/l bei unauffälligen cTnT Messungen (Patient K8).

Unter terminaler NI war in 1 der 14 Proben (7,1 %) vor Dialyse das cTnI mit 0,4 µg/l oberhalb des Cut-Offs (Patient K12, 4. Abnahme). Die Messungen nach Dialyse lagen alle im Normbereich (Tab. 31).

Werte oberhalb der diagnostischen Entscheidungsgrenze traten bei jedem Patienten höchstens einmal auf, mehrere erhöhte cTnI Werte pro Patient konnten nicht nachgewiesen werden.

Tab.30. Kompensierte NI: CTnI Werte

	Abnahme	Anzahl	MW µg/l	Median µg/l	SD	Min µg/l	Max µg/l	
alle	kompensiert	127	0,07	0,0	0,1511	0	0,8	
	vor D.	14	0,09	0,1	0,1101	0	0,4	
	nach D.	14	0,01	0	0,0258	0	0,1	
1	kompensiert	29	0,05	0,0	0,1190	0	0,5	
	2	kompensiert	29	0,04	0,0	0,1191	0	0,5
	3	kompensiert	27	0,14	0,0	0,2232	0	0,8
4	vor D.	0						
	nach D.	1	0	0	0			
	kompensiert	22	0,1	0,0	0,1430	0	0,5	
5	vor D.	6	0,13	0,1	0,1374	0	0,4	
	nach D.	6	0,02	0	0,0373	0	0,1	
	kompensiert	20	0,04	0	0,0583	0	0,2	
5	vor D.	8	0,06	0,05	0,0696	0	0,2	
	nach D.	7	0	0	0	0	0	

3.2.2.4.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

In der Gruppe 2 waren unter kompensierter NI bei 2 der 5 Patienten (40 %) pathologische cTnI Werte feststellbar. Der Maximalwert lag bei 0,5 µg/l, der Median bei 0,06 µg/l. Der intermittierend dialysepflichtige Patient hatte vor und nach Dialyse unauffällige cTnI Messungen (Tab. 31 und Anhang B, Tabellen B1 und B2).

In Gruppe 1 fanden sich bei insgesamt 7 der 24 Patienten (29,2 %) pathologische cTnI Messwerte, davon 6 im Stadium der kompensierten Retention (Tab. 31). Der Median lag unter kompensierter NI bei 0,06 µg/l, der Maximalwert bei 0,8 µg/l.

Unter terminaler NI lag der Median bei 0,05 µg/l vor Dialyse, der Maximalwert bei 0,4 µg/l; 7,7 % der Seren waren oberhalb des Cut-Offs. Der Median nach Dialyse lag bei 0,0 µg/l. (Anhang B, Tabellen B1 und B2).

Tab. 31. Kompensierte NI: Pathologische cTnI Werte

Abnahme	Anzahl	Median aller path. Werte (µg/l)	Gruppe 1	Gruppe 2
1 kompensiert	1 (3,4%)	0,5	0/24	1/5
2 kompensiert	2 (6,9%)	0,45	2/24	0/5
3 kompensiert	4 (14,8%)	0,55	3/22	1/5
nach D.	0		0/1	
4 kompensiert	1 (4,5%)	0,5	1/18	0/4
vor D.	1 (16,7%)	0,4	1/5	0/1
nach D.	0		0/5	0/1
5 kompensiert	0		0/15	0/5
vor D.	0		0/8	
nach D.	0		0/7	
Ges. kompensiert	8/127 (6,3 %)	0,5	6/103 (5,8%)	2/24 (8,3 %)
Ges. dialysepflichtig	1/28 (3,6%)	0,4	1/26 (3,8 %)	0/2

3.2.2.5 Messungen der CK- und CK-MB-Aktivität, CK-MB-Konzentration und des Myoglobins

3.2.2.5.1 Allgemeine Ergebnisse

CK-Aktivität

Unter kompensierter NI lag der Median der CK-Aktivität bei 27 U/l (Bereich: < 8 – 329 U/l). Pathologische Werte waren in 9,4 % der Seren messbar (Tabellen 32 und 33).

Unter terminaler NI war der Median bei 19 U/l (Bereich <8 bis 283 U/l) vor und bei 21 U/l (Bereich <8 – 178 U/l) nach Dialyse. Es fanden sich vor und nach Dialyse in jeweils 14,3 % erhöhte Messwerte (Tabellen 32 und 33).

Bei 5 Patienten war die CK-Aktivität in nur einem Serum erhöht, bei einem Patienten (K4) in 2 und bei einem weiteren Patienten (K22) in 3 Seren. Lediglich Patient K12 hatte wie bei den cTnT Messungen in allen Seren CK-Aktivitätserhöhungen mit den Maximalwerten von 329 U/l im Stadium der kompensierten NI, sowie 283 U/l vor bzw. 178 U/l nach Dialyse. Dies war auch der einzige Patient mit einem CK-MB-Aktivitäts-Anteil an der CK-Gesamt-Aktivität von knapp über 6 % in 1 Probe (5. Abnahme vor Dialyse: CK 283 U/l und CK-MB-Aktivität 17 U/l). Ansonsten lag in den übrigen Proben der Anteil der CK-MB-Aktivität an der CK-Gesamt-Aktivität bei ≤ 6 % (Tab. 32).

CK-MB-Konzentration

Der Median der CK-MB-Konzentration lag unter kompensierter NI bei 1,4 µg/l (Bereich 0 - 30,4 µg/l). In 8,1 % der Seren waren die Werte pathologisch; diese waren nur vereinzelt bei 7 Patienten zu finden, lediglich ein Patient hatte 2 erhöhte Werte.

Unter dialysepflichtiger NI lag der Median bei 2,2 µg/l (Bereich 0,6 - 37,6 µg/l) vor Dialyse und bei 1,8 µg/l (Bereich 0,2 - 32,2 µg/l) nach Dialyse. Erhöhte Werte fanden sich in 23,1 % (3 der 13 Seren) vor Dialyse und in 30,8 % (4 der 13 Seren) nach Dialyse (Tabellen 32 und 33). Ein Patient (K35) hatte am 5. Abnahmezeitpunkt vor und nach Dialyse erhöhte Werte. Bei dem Patienten K12 lagen unabhängig vom Stadium der NI alle Messungen der CK-MB-Konzentration oberhalb des Cut-Offs, mit einem Maximum von 30,4 µg/l unter kompensierter NI bzw. von 37,6 µg/l vor und von 32,2 µg/l nach Dialyse (Anhang B, Tab. B5).

Myoglobin

Unter kompensierter NI lag der Median aller Myoglobinmessungen bei 73 µg/l (Bereich: <24 - 961 µg/l). Im Durchschnitt waren 60 % der Werte oberhalb des Cut-Offs.

Bei den unter terminaler NI gewonnenen Seren war der Median vor Dialyse bei 118 µg/l (Bereich: < 27 - 334 µg/l), nach Dialyse bei 116 µg/l (Bereich: 39 - 412 µg/l). Pathologische Werte waren vor Dialyse in 78,6 % der Seren, nach Dialyse in 92,9 % der Seren zu finden (Tabellen 32 und 33).

Auch hier hatte Patient K12 die Maximalwerte mit 961 µg/l unter kompensierter NI bzw. mit 334 µg/l und 412 µg/l unter terminaler NI.

Tab. 32. Kompensierte NI: CK-Aktivität, CKMB- Konzentration und Myoglobin

		Anzahl	MW	Median	SD	Min	Max	Path.
CK-Aktivität (U/l)	komp.	127	40,8	27	47,0023	<8	329	12
	vor D.	14	54,6	19	88,9395	<8	283	2
	nach D.	14	40,6	21	55,1318	<8	178	2
CK-MB-Aktivität (U/l)	komp.	7	6,4	6	3,4582	2	12	
	vor D.	2	15	15	2	13	17	1
	nach D.	2	10	10	0	10	10	0
CK-MB Konz. (µg/l)	komp.	123	2,02	1,4	3,5719	0	30,4	10
	vor D.	13	7,32	2,2	12,0819	0,6	37,6	3
	nach D.	13	6,34	1,8	9,4998	0,2	32,2	4
Myoglobin (µg/l)	komp.	125	102,7	73	117,4719	<24	961	75
	vor D.	14	133,4	118	80,6932	<27	334	11
	nach D.	14	140,9	116	97,6367	39	412	13

Tab. 33. Kompensierte NI: Anzahl der erhöhten CK-Aktivität, CK-MB-Konzentration und Myoglobin Werte

Abnahme	CK-Aktivität (U/l)	CK-MB Konz. (µg/l)	Myoglobin (µg/l)
	Anzahl	Anzahl	Anzahl
1 komp	4 (13,8%)	3(10,3%)	16(57,1%)
2 komp	3 (10,3%)	4(14,3%)	19(65,5%)
3 komp	2 (7,4%)	0	13 (48,1%)
nach	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
4 komp	3 (13,6%)	2 (9,5%)	14 (66,7%)
vor	1 (16,7%)	1 (16,7%)	3 (50%)
nach	1 (16,7%)	2 (33,4%)	5 (83,3%)
5 komp	0	1 (5%)	13 (65%)
vor	1 (12,5%)	2 (28,6%)	8 (100%)
nach	0	1 (16,7%)	7 (100%)

3.2.2.5.2 Ergebnisse der Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

CK-Gesamt-Aktivität

In Gruppe 1 lag der Median der CK-Aktivität unabhängig vom Stadium der NI im Normbereich (Anhang B, Tabellen B1 und B2). Erhöhte Werte waren bei 6 der 24 Patienten (25 %) unter kompensierter bzw. bei 1 der 8 Patienten (12,5 %) unter terminaler NI feststellbar. Der CK-MB-Anteil lag in einem Serum bei > 6 % der CK-Gesamt-Aktivität (Patient K12, siehe auch Kapitel 3.2.2.5.1).

In Gruppe 2 war unter kompensierter NI der Median der CK-Aktivität dem der Gruppe 1 vergleichbar, bei 2 der 5 Patienten (40 %) waren die Werte oberhalb des Cut-Offs. Unter terminaler NI lag die CK-Aktivität des Patienten K24 mit < 8 U/l vor und nach Dialyse im Normbereich (Anhang B, Tabellen B1 und B2).

Die CK-MB-Aktivität wurde in Gruppe 2 nur bei einem Patienten (K31) gemessen, der Anteil lag mit 3 U/l unter 6 % der Gesamt-CK-Aktivität (169 U/l).

CK-MB-Konzentration

In Gruppe 1 war der Median der CK-MB-Konzentration mit 1,59 µg/l (Bereich: 0,0 - 30,4µg/l) unter kompensierter NI niedriger als mit 2,1 µg/l bzw. 2,63 µg/l unter terminaler NI. Werte oberhalb des Cut-Offs waren bei 9 der 24 Patienten feststellbar (37,5 %).

In Gruppe 2 lag die CK-MB-Konzentration bei 1 der 5 Patienten (20 %) über dem Cut-Off, insgesamt war der Median 1,86 µg/l (Bereich: 0,0 - 5,6 µg/l). Zum Zeitpunkt der Hämodialyse waren die Werte des Patienten K24 im Normbereich (Anhang B, Tabellen B1 und B2).

Myoglobin

In Gruppe 1 war der Median der Myoglobin Werte unabhängig vom Stadium der NI über dem Cut-Off, unter kompensierter NI bei 82,3 µg/l (Bereich: < 24 - 961µg/l), unter dialyse-

pflichtiger NI bei 128,5 µg/l (Bereich: < 24 - 334 µg/l) vor und bei 111,8 µg/l (Bereich: 39 - 412 µg/l) nach Dialyse (Anhang B, Tabellen B1 und B2); das Myoglobin war bei allen 24 Patienten mindestens einmal erhöht.

In Gruppe 2 war der Median des Myoglobins mit 51,6 µg/l (Bereich: < 26 - 250 µg/l) deutlich niedriger als der in Gruppe 1, bei 4 der 5 Patienten (80 %) waren die Werte erhöht. Bei dem Patienten K24 lag der Myoglobin Wert vor Dialyse im Normbereich und war nach Dialyse mit 67 µg/l leicht erhöht (Anhang B, Tabellen B1 und B2).

3.2.2.6 Vergleich der kardialen Troponine mit verschiedenen Parametern

3.2.2.6.1 Vergleich der cTnT Assays und des cTnIs

In allen Seren mit erhöhten cTnT Enzymun Werten waren auch die cTnT Elec und cTnT Elisa Werte oberhalb der diagnostischen Entscheidungsgrenze. Die Werte von cTnT Enzymun und cTnT Elec korrelierten unabhängig vom Stadium der NI mit $p < 0,0001$ signifikant (Tabellen 34, 35, 36).

In 6 der 9 Seren mit erhöhten cTnT Elisa Werten waren gleichzeitig die cTnT Enzymun und Elec Werte erhöht. Der Korrelationskoeffizient von cTnT Elisa und cTnT Enzymun bzw. cTnT Elisa und cTnT Elec lag unter kompensierter NI bei $r = 0,49$ ($p < 0,0001$) bzw. bei $r = 0,65$ ($p < 0,0001$). Wegen der großen Konfidenzintervalle von -0,46 bis 0,98 zwischen cTnT Elisa und cTnT Enzymun, bzw. von -0,22 bis 0,99 zwischen cTnT Elisa und cTnT Elec lag in den Proben vor Dialyse keine signifikante Korrelation vor ($p = 0,1786$ mit cTnT Enzymun, bzw. $p = 0,0886$ mit cTnT Elec). Nach Dialyse waren die Konfidenzintervalle zwischen cTnT Elisa und den anderen cTnT Assays kleiner, die Korrelation wieder signifikant ($p = 0,0051$ mit cTnT Enzymun, $p = 0,0077$ mit cTnT Elec).

Gleichzeitig erhöhte cTnT und cTnI Werte fanden sich nur in einem Serum. Entsprechend bestand mit Ausnahme einer negativen Korrelation mit cTnT Elec ($r = -0,51$, $p = 0,0048$) unter kompensierter NI keine signifikante Korrelation zwischen cTnI und cTnT ($p = 0,1127$ mit cTnT Enzymun, $p = 0,6745$ mit cTnT Elisa unter kompensierter NI), ebensowenig unter terminaler NI.

Die Korrelationskoeffizienten und Konfidenzintervalle sind den Tabellen 34, 35, 36 zu entnehmen.

3.2.2.6.2 Korrelation der kardialen Troponine mit den übrigen kardialen Parametern

Lediglich unter kompensierter NI war eine signifikante Korrelation zwischen der CK-Aktivität und den cTnT Elisa Werten mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,53$ ($p = 0,0026$) feststellbar, die Korrelationskoeffizienten mit cTnT Enzymun waren mit $r = 0,36$ ($p = 0,0566$), mit cTnT Elec mit $r = 0,23$ ($p = 0,2377$) und mit cTnI mit $r = -0,11$ ($p = 0,5592$) nicht signifikant.

Keine signifikante Korrelation ließ sich in den Seren gewonnen im Stadium der terminalen NI feststellen.

In 7 der 16 Seren mit erhöhter CK-MB-Konzentration, waren gleichzeitig die cTnT Enzymun Werte, in 9 der 16 Seren die cTnT Elec, in 6 der 8 Seren die cTnT Elisa und in 2 der 16 Seren die cTnI Werte erhöht.

Die CK-MB-Konzentration korrelierte mit cTnT Elec und cTnT Elisa unter kompensierter NI signifikant ($p = 0,0242$ bzw. $p = 0,0022$), während sich dies mit cTnT Enzymun und cTnI nicht nachweisen ließ ($p = 0,0960$ bzw. $p = 0,2887$).

Unter terminaler NI war außer mit cTnT Elec ($p = 0,0125$) in den Abnahmen vor Dialyse keine Korrelation mit den kardialen Troponinen nachweisbar.

Myoglobin korrelierte unter kompensierter NI signifikant mit allen cTnT Assays (mit cTnT Enzymun $p = 0,0028$, mit cTnT Elec $p = 0,0040$, mit cTnT Elisa mit $p = 0,0073$), mit cTnI dagegen nicht.

Unter terminaler NI war in den Proben vor Dialyse nur eine signifikante Korrelation von Myoglobin mit den cTnT Elec Werten feststellbar ($p = 0,0334$), wohingegen das Myoglobin in den Proben nach Dialyse nur mit cTnT Enzymun signifikant korrelierte ($p = 0,0121$; bezüglich der Korrelationskoeffizienten und Konfidenzintervalle siehe Tabellen 35 bis 36).

3.2.2.6.3 Korrelation der kardialen Troponine mit den nierenspezifischen Parametern

Die cTnT Werte korrelierten unter kompensierter NI signifikant mit den Kreatinin Werten: Der Korrelationskoeffizient von Kreatinin und cTnT Enzymun war $r = 0,61$ ($p = 0,0004$), von Kreatinin und cTnT Elec $r = 0,59$ ($p = 0,0007$), von Kreatinin und cTnT Elisa $r = 0,55$ ($p = 0,0016$). Unter terminaler NI fand sich dagegen keine signifikante Korrelation zwischen den cTnT Assays und den Kreatinin Werten (siehe Tabellen 35 und 36).

cTnI dagegen korrelierte unabhängig vom Stadium der NI nicht mit den Kreatinin Werten: Der Korrelationskoeffizient lag unter kompensierter NI bei $r = -0,31$ ($p = 0,1061$), unter terminaler NI bei $r = 0,16$ ($p = 0,5938$) vor und $r = -0,31$ ($p = 0,2797$) nach Dialyse.

Ähnlich den Kreatinin Messungen korrelierten unter kompensierter NI die Harnstoff Werte signifikant mit den cTnT Werten: Mit cTnT Enzymun war der Korrelationskoeffizient $r = 0,75$ ($p < 0,0001$), mit cTnT Elec $r = 0,69$ ($p < 0,0001$), mit cTnT Elisa $r = 0,63$ ($p = 0,0002$). Keine Korrelation war unter terminaler NI erkennbar.

Wiederum bestand unabhängig vom Stadium der NI keine Korrelation von Harnstoff und cTnI.

Harnsäure korrelierte unter kompensierter NI nicht mit cTnT Enzymun, cTnT Elec, cTnT Elisa und cTnI ($p = 0,3791$, $p = 0,8601$, $p = 0,1284$, $p = 0,6235$). Mit Ausnahme einer negativen Korrelation mit cTnT Enzymun und cTnT Elec vor Dialyse war auch in den Abnahmen unter terminaler NI keine Korrelation der Harnsäure mit den kardialen Troponinen erkennbar (Tabellen 34, 35 und 36).

Ergänzend sei noch anzufügen, dass Myoglobin unter kompensierter NI signifikant mit Kreatinin und Harnstoff korrelierte (mit Kreatinin $r = 0,75$ und $p = 0,0000$; mit Harnstoff $r = 0,68$ und $p = 0,0001$), nicht dagegen mit Harnsäure ($r = -0,01$ und $p = 0,9616$). Unter dialysepflichtiger NI war dies nur noch mit Kreatinin in den Abnahmen vor Dialyse der Fall mit $r = 0,59$ und $p = 0,0265$.

3.2.2.6.4 Korrelation der cTnT und cTnI Werte mit dem Alter der Patienten

Unter kompensierter Niereninsuffizienz korrelierten nur die cTnT Elec Werte signifikant mit dem Alter der Patienten ($r = 0,43$ und $p = 0,0212$), die der anderen cTnT Assays und die cTnI Werte dagegen nicht (cTnT Enzymun: $r = 0,25$ und $p = 0,1898$; cTnT Elisa: $r = 0,07$ und $p = 0,7590$; cTnI: $r = -0,28$ und $p = 0,1346$).

Tab. 34. Kompensierte NI: Korrelation der kardialen Troponine mit anderen Parametern

	cTnT Elisa uNW: <0,01	cTnT Elisa uNW: <0,04	cTnT Enzymun	cTnT Elec	cTnI
	r	r	r	r	r
	Konfidenz- intervall	Konfidenz- intervall	Konfidenz- intervall	Konfidenz- intervall	Konfidenz- intervall
Kreatinin	0,48*	0,55*	0,61*	0,59*	-0,31
	0,20 bis 0,69	0,24 bis 0,76	0,32 bis 0,80	0,29 bis 0,79	-0,6 bis 0,07
Harnstoff	0,53*	0,63*	0,75*	0,69*	-0,29
	0,26 bis -0,72	0,35 bis 0,81	0,53 bis 0,88	0,44 bis 0,84	-0,59 bis 0,09
Harnsäure	-0,03	0,29	0,17	0,03	-0,10
	-0,33 bis 0,29	-0,09 bis 0,59	-0,21 bis 0,50	-0,34 bis 0,40	-0,45 bis 0,28
CK-Akt.	0,44*	0,53*	0,36	0,23	-0,11
	0,15 bis 0,66	0,21 bis 0,75	-0,01 bis 0,64	-0,15 bis 0,55	-0,46 bis 0,26
CK-MB- Konz.	0,47*	0,43*	0,32	0,42*	-0,20
	0,19 bis 0,68	0,06 bis 0,69	-0,06 bis 0,61	0,06 bis 0,68	-0,53 bis 0,18
cTnT Enzy- mun	0,68*	0,49*			
	0,47 bis 0,82	0,16 bis 0,72			
cTnT Elec	0,64*	0,65*	0,78*		
	0,39 bis 0,80	0,36 bis 0,82	0,58 bis 0,89		
Myoglobin	0,56*	0,48*	0,53*	0,52*	-0,27
	0,30 bis 0,75	0,14 bis 0,72	0,21 bis 0,75	0,19 bis 0,74	-0,58 bis 0,11
cTnI	0,07	0,08	-0,30	-0,51*	
	-0,25 bis 0,37	-0,29 bis 0,43	-0,60 bis 0,07	-0,74 bis -0,17	

r = Korrelationskoeffizient

*signifikant (siehe Text)

Tab. 35. Kompensierte NI: Korrelation der kardialen Troponine mit anderen Parametern, Werte vor Dialyse

	cTnT Elisa uNW: <0,04	cTnT Enzymun	cTnT Elec	cTnI
	r	r	r	r
	Konfidenz- intervall	Konfidenz- intervall	Konfidenz- intervall	Konfidenz- intervall
Kreatinin	0,15	0,47	0,22	0,16
	-0,84 bis 0,91	-0,19 bis 0,83	-0,35 bis 0,67	-0,41 bis 0,63
Harnstoff	-0,36	-0,20	-0,24	-0,35
	-0,94 bis 0,77	-0,71 bis 0,45	-0,68 bis 0,34	-0,74 bis 0,22
Harnsäure	-0,41	-0,66*	-0,76*	0,06
	-0,95 bis 0,74	-0,90 bis -0,09	-0,92 bis -0,39	-0,48 bis 0,57
CK-Akt.	0,05	0,52	0,39	0,08
	-0,87 bis 0,89	-0,12 bis 0,85	-0,17 bis 0,76	-0,47 bis 0,58
CK-MB-Konz.	0,41	0,59	0,67*	0,36
	-0,74 bis 0,95	-0,06 bis 0,89	0,19 bis 0,89	-0,24 bis 0,76
cTnT Elisa				
cTnT Enzymun	0,71			
	-0,46 bis 0,98			
cTnT Elec	0,82	0,91*		
	-0,22 bis 0,99	0,67 bis 0,98		
Myoglobin	0,67	0,27	0,57*	0,27
	-0,52 bis 0,98	-0,30 bis 0,70	0,06 bis 0,84	-0,30 bis 0,70
cTnI	0,55	0,54	0,30	
	-0,64 bis 0,96	-0,08 bis 0,86	-0,27 bis 0,72	

r = Korrelationskoeffizient

*signifikant (siehe Text)

Tab. 36. Kompensierte NI: Korrelation der kardialen Troponine mit anderen Paramtern, Werte nach Dialyse

	cTnT Elisa uNW: <0,04	cTnT Enzymun	cTnT Elec	cTnI
	r Konfidenz- intervall	r Konfidenz- intervall	r Konfidenz- intervall	r Konfidenz- intervall
Kreatinin	0,43 -0,58 bis 0,92	0,29 -0,37 bis 0,76	0,20 -0,37 bis 0,66	-0,31 -0,72 bis 0,26
Harnstoff	0,12 -0,77 bis 0,85	0,16 -0,49 bis 0,69	-0,01 -0,54 bis 0,52	0,24 -0,33 bis 0,68
Harnsäure	0,03 -0,80 bis 0,82	0,00 -0,60 bis 0,60	-0,18 -0,65 bis 0,39	-0,03 -0,55 bis 0,51
CK-Akt.	0,63 -0,37 bis 0,95	0,33 -0,34 bis 0,77	0,32 -0,26 bis 0,73	-0,03 -0,55 bis 0,51
CK-MB-Konz.	0,64 -0,36 bis 0,96	0,37 -0,33 bis 0,81	0,44 -0,14 bis 0,80	0,23 -0,37 bis 0,69
cTnT Elisa cTnT Enzymun	0,94* 0,55 bis 0,99			
cTnT Elec	0,93* 0,47 bis 0,99	0,98* 0,94 bis 1,00		
Myoglobin	0,64 -0,36 bis 0,96	0,72* 0,22 bis 0,92	0,47 -0,08 bis 0,80	-0,31 -0,72 bis 0,26
cTnI	-0,53 -0,94 bis 0,49	-0,41 -0,81 bis 0,25	-0,41 -0,77 bis 0,15	

r = Korrelationskoeffizient

*signifikant (siehe Text)

3.2.2.7 Kardiale Troponine, CK-MB-Konzentration und Ursachen der kompensierten Niereninsuffizienz

Unter kompensierter NI waren die Mediane der cTnT Assays und der CK-MB-Konzentration zwischen den verschiedenen Ursachen der NI vergleichbar. Lediglich der Median der cTnI Werte fiel bei der Patientin mit Pyelonephritis höher als bei den anderen Grunderkrankungen aus (Anhang B, Tabellen B3 und B4).

Die meisten Patienten mit mindestens einem erhöhten Wert der cTnT Enzymun und cTnT Elec Assays waren unter „sonstigen“ Ursachen zu finden, die des cTnT Elisa Assays unter tubulo-interstitieller Nephritis, die des cTnIs unter Pyelonephritis und die der CK-MB-Konzentration unter diabetischer Nephropathie (Anhang B, Abb. B1). Die Daten unter dialysepflichtiger NI sind der Tabelle B4 und der Abbildung B1 (Anhang B) zu entnehmen.

3.2.2.8 Kardiale Verläufe und ROC Analyse

Kardiale Verläufe

Bei 25 Patienten konnte der Verlauf über 2 Jahre erfasst werden.

In Gruppe 1 kam es bei keinem der 24 Patienten zu einer akuten koronaren Symptomatik oder sonstigen kardialen Erkrankungen.

Bei einem der 5 Patienten der Gruppe 2 (K32) wurde aufgrund einer Belastungsdyspnoe im April 1997 (in diesem Fall zwischen der 3. und 4. Abnahme) eine koronare 3-Gefäßerkrankung festgestellt, der Patient erhielt im gleichen Monat einen 4-fach aorto-koronaren Bypass. Die cTnT und cTnI Werte dieses Patienten lagen ebenso wie die CK-Aktivität und CK-MB-Konzentration stets im Normbereich.

Bei einem weiteren Patienten (K24) der Gruppe 2 wurde im Februar 1996 (die 4. Blutabnahme erfolgte am 29.02.96) ein akutes Koronarsyndrom vermutet und mittels Koronarangiographie eine koronare 3-Gefäßerkrankung festgestellt. Im April 1996 erhielt er einen koronaren Bypass, prä- und postoperativ musste er intermittierend dialysiert werden. Im August desselben Jahres klagte er erneut über Belastungsdyspnoe, in der kurz vor der 5. Abnahme durchgeführten Thalliumperfusionsszintigraphie wurde eine belastungsinduzierte Perfusionsstörung im Bereich der inferiorlateralen Kammerwand festgestellt. Eine Intervention unterblieb. Auch bei ihm waren die cTnT und cTnI Werte ebenso wie die der CK-Aktivität und CK-MB-Konzentration stets im Normbereich (Anhang B, Tab. B5).

ROC Analyse

Die beiden o.g. genannten Patienten (K24, K32) wurden als „positiv“ im Sinne der Fragestellung gewertet. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine Aufteilung in Gruppe 1 und 2 verzichtet, aus den gleichen Gründen auf die Berechnung der ROC Kurven für die Werte unter terminaler NI.

Die Fläche unter der ROC Kurve wurde für cTnT Enzymun mit 0,741 berechnet, für cTnT Elec mit 0,620 und für cTnT Elisa bei 0,583; im Bereich des Cut-Offs lag die Sensitivität aller 3 cTnT Assays bei 0 %, die Spezifität über 90 % (Tab. 37).

Werte mit besserer Sensitivität bei guter Spezifität lagen für alle 3 Assays niedriger als der Cut-Off: Der von cTnT Enzymun bei 0,05 µg/l mit einer Sensitivität von 50 % und einer Spezifität von 88,9 %, der von cTnT Elec bei 0,044 µg/l mit einer Sensitivität von 50 % und einer Spezifität von 85,2 %, der von cTnT Elisa bei 0,06 µg/l mit einer Sensitivität von 50 % und einer Spezifität von 83,3 % (Anhang B, Abb. B2 und B3).

Kein Zusammenhang bestand zwischen den Mittelwerten der cTnI Messungen bzw. der CK-MB-Konzentration und kardialen Ereignissen. Die Fläche unter der Kurve lag für cTnI bei 0,407, die der CK-MB-Konzentration bei 0,370 (Tab. 37).

Tab. 37. Kompensierte NI: Sensitivität, Spezifität, Fläche unter der ROC Kurve der kardialen Troponine und der CK-MB-Konzentration

Parameter	Wert ($\mu\text{g/l}$)	Sensitivität	Spezifität	Fläche unter d. Kurve	p
cTnT Enzymun	0,06 0,30	0	92,6 96,3	0,741	0,0299
cTnT Elec	0,063 0,320	0	92,6 96,3	0,620	0,2518
cTnT Elisa					
uNW: <0,01 $\mu\text{g/l}$	0,04 0,14	0	88,9 94,4	0,583	0,3442
uNW: <0,04 $\mu\text{g/l}$	0,10	0	94,4	0,583	0,3583
cTnI*				0,407	
CK-MB Konz.*				0,370	

*) MW der Patienten mit kardialen Ereignissen unterhalb des Cut-Offs

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war, die in der Literatur diskutierten “unspezifischen” Erhöhungen kardialer Troponine bei Patienten mit Niereninsuffizienz näher zu untersuchen. Dazu wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sowie Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz über einen Zeitraum von insgesamt zwei Jahren untersucht. In den während des ersten Jahres zu fünf definierten Zeitpunkten gewonnenen Seren wurden cTnT und cTnI gemessen und die Ergebnisse miteinander verglichen. Zusätzlich wurde die Abhängigkeit erhöhter Werte von cTnT und/oder cTnI von der klinischen Diagnose einer vorbestehenden, kardialen Erkrankung untersucht. Weiteres Ziel der Studie war, herauszufinden, inwieweit erhöhte Werte kardialer Troponine bei Patienten mit Niereninsuffizienz als Prädiktor hinsichtlich eines kardialen Ereignisses gelten können. Hierzu wurden die Krankheitsverläufe bis 2 Jahre nach Studienbeginn bzw. bis zu einem Jahr nach der letzten Blutabnahme berücksichtigt.

Kardiales Troponin T

CTnT bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Langzeitdialyse

Wie im Ergebnisteil dargestellt, konnten mit den cTnT Assays bei bis zu 33,8 % aller untersuchten Seren erhöhte cTnT Werte gefunden werden. Dabei war die Anzahl positiver Proben jedoch in Abhängigkeit des eingesetzten Antikörpers gegen cTnT bei dem Erstgenerationsassay mit 33,8 % höher als bei dem herzmuskelspezifischerem Zweitgenerationsassay mit 16,6 bzw. 18,4 % positiven Proben. Einen noch höheren Anteil cTnT positiver Seren mit dem Erstgenerationsassay fanden Hafner et al. (Hafner 1994) mit 46 %, Li et al. (Li 1996) mit 63 %, McLaurin et al. (McLaurin 1997) mit 71 % und Frankel et al. (Frankel 1996) mit ebenfalls 71 %. Untersuchungen anderer Autoren mit dem Zweitgenerationsassay zeigten ebenfalls deutlich weniger cTnT Erhöhungen, wobei auch hier die Angaben in Abhängigkeit der Patientenpopulation und des genauen Studiendesigns mit Werten zwischen 17 % (McLaurin 1997) und 65 % (Musso 1999) deutlich schwankten.

Bei den Patienten mit kardialen Vorerkrankungen wie KHK, Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz (Gruppe 2) waren die cTnT Werte aller Assays signifikant höher als in der Gruppe ohne entsprechende kardiale Vorgeschichte; zudem lagen in dieser Gruppe die cTnT Werte häufiger über dem Cut-Off (cTnT Enzymun: 10,4 % in Gruppe 1 versus 23,2 % in Gruppe 2). Alle 5 Patienten, die im Abnahmezeitraum an einer kardialen Ursache verstarben wiesen unabhängig vom verwendeten Assay während des Abnahmejahres mindestens einen erhöhten cTnT Wert auf, 4 Patienten in nahezu allen Abnahmen. Von den beiden Patienten hingegen, die eine instabile KHK entwickelten, hatte nur einer mehrere erhöhte cTnT Werte mit dem

Erstgenerationsassay. Die Fläche unter der ROC Kurve war bei allen cTnT Assays in der Gruppe mit kardialen Vorerkrankungen höher, als in der Gruppe ohne. Außerdem lag in dieser Gruppe der Wert mit optimaler Sensitivität und Spezifität aller cTnT Assays im Bereich des Cut-Offs, der von cTnT Elisa bei 0,11 µg/l, der von cTnT Enzymun bei 0,1µg/l, der von cTnT Elec etwas darunter bei 0,093 µg/l; in der Gruppe ohne kardiale Vorerkrankungen lag dieser Wert deutlich niedriger, z.B. für cTnT Enzymun bei 0,02 µg/l (vor Dialyse).

In mehreren Langzeitstudien wurde ein erhöhtes Risiko für kardiale Ereignisse bzw. ein allgemein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter dialysepflichtigen Patienten mit erhöhten cTnT Werten festgestellt (Apple 1997, Ishii 2001, Ooi 1999, Peetz 2003, Porter 1998).

CTnT bei Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz

In dieser Patientengruppe waren deutlich weniger cTnT Werte oberhalb des Cut-Offs nachweisbar. Trotzdem zeigten sich auch hier mit dem Erstgenerationsassay mit 8,6 % in mehr Seren positive cTnT Werte als mit dem Zweitgenerationsassay mit 4,8 % bzw. 4,9 %. Vergleichbare Werte für den Erstgenerationsassay fanden Collinson et al. (Collinson 1995) mit 10 %, während Baum et al. (Baum 1996) keine erhöhten Werte nachweisen konnten. Auch für den Zweitgenerationsassay beschrieben einige Autoren mit 4 % Positiven (Willging 1998) ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie, während andere deutlich höhere Werte mit 30% (Frankel 1996) bzw. 58 % (Musso 1999) ermittelten. Bei den hier untersuchten Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz konnte kein Zusammenhang zwischen vorbestehenden kardialen Erkrankungen wie KHK und erhöhten cTnT Werten festgestellt werden; in der Gruppe mit kardialen Vorerkrankungen lagen alle Werte unterhalb der diagnostischen Entscheidungsgrenze.

Bei den Patienten, die im Verlauf der Studie dialysepflichtig wurden, stieg die Anzahl der cTnT positiven Seren auf 18,2 % (cTnT Enzymun) bzw. 28,6 % (cTnT Elec) und 27,3 % (cTnT Elisa) an.

CTnT bei Patienten nach Nierentransplantation

Patienten, denen im Laufe der Studie eine Niere transplantiert wurde, hatten vor wie nach Transplantation unauffällige cTnT Werte.

Demgegenüber konnten Wu et al. einen Rückgang der cTnT positiven Seren von 54 % vor auf 12 % nach Nierentransplantation für den Erstgenerationsassay bzw. von 15 % auf 4 % für den Zweitgenerationsassay nachgewiesen werden (Wu 1997).

Kardiales Troponin I

CTnI bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Langzeitdialyse

Die cTnI Werte waren unter Dialysepflichtigen in 12,1 % der Messungen erhöht. Pathologische Werte waren vor allem in den Seren vor Dialyse nachweisbar, die Messwerte nach Dialyse waren signifikant reduziert. Pro Patient waren zumeist nur vereinzelt cTnI positive Seren zu finden, konstant erhöhte cTnI Messungen waren selten. In der Gruppe der dialysepflichtigen Patienten mit kardialen Vorerkrankungen waren tendenziell mehr cTnI Ergebnisse oberhalb des Cut-Offs (14,8 % versus 9,7 %), ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich aber nicht nachweisen. Obwohl cTnI während des Abnahmejahres bei allen Patienten, die an einer kardialen Ursache verstarben mindestens einmal erhöht war, war die Sensitivität für kardiale Ereignisse gering, die Fläche unter der ROC Kurve zumeist unter 0,5 hinsichtlich kardialer Ereignisse.

Da der Cut-Off im Laufe des Studienjahres von Seiten des Herstellers nach unten korrigiert worden war, existieren Vergleichsstudien mit unterschiedlichen Cut-Offs. CTnI Erhöhungen wurden bei einem Cut-Off von 2,1 µg/l in nur 1,5 % der Patienten mit terminaler NI gefunden (Hafner 1994), nach McLaurin et al. (McLaurin 1997) war dies bei einem Cut-Off von 0,8 µg/l in 4 %, nach Apple et al. (Apple 1997) in 19 % der Fall. Musso et al. (Musso 1999) erfassten dagegen bei dem von uns verwendeten Cut-Off von 0,4 µg/l unter Dialysepflichtigen keine pathologischen cTnI Werte.

In einigen Studien ließ sich cTnI als Prädiktor hinsichtlich kardialer Ereignisse bzw. Mortalität unter Patienten mit dialysepflichtiger NI identifizieren (Roppolo 1999, Apple 2002). Dabei war im Vergleich zum cTnT zumeist die prädiktive Aussage des cTnIs bzw. das Mortalitätsrisiko bei erhöhten cTnI Levels deutlich geringer (Apple 2002, Porter 1998). Andere Studien wiesen keinen Zusammenhang zwischen cTnI und kardialen Ereignissen in dieser Patientengruppe nach (Ishii 2001, Peetz 2003).

CTnI bei Patienten mit kompensierter NI

Unter kompensierter NI war cTnI in nur 6,3 % der Seren erhöht. Unter terminaler NI stieg der Anteil der Seren mit einem cTnI Wert > 0,35 µg/l geringgradig auf 7,1 % vor Dialyse an; in den Seren nach Dialyse ließ sich kein erhöhtes cTnI nachweisen. In der Gruppe mit vorbestehenden Herzerkrankungen waren mit 8,3 % tendenziell etwas häufiger erhöhte cTnI Werte messbar als mit 5,8 % in der Gruppe ohne kardiale Vorerkrankungen. Kein Patient mit neu aufgetretener kardialer Symptomatik hatte einen erhöhten cTnI Wert.

Von Roppolo et al. und Musso et al. wurden mit einem anderen cTnI Immunoassay bei 2 % bzw. 8 % der Patienten mit nicht-dialysepflichtiger NI erhöhte Werte gefunden (Roppolo 1999, Musso 1999).

CTnI bei Patienten nach Nierentransplantation

Von den 30 vor Nierentransplantation entnommenen Seren waren 5 cTnI positiv. In den 4 nach Nierentransplantation abgenommenen Seren lagen alle cTnI Werte im Normbereich.

Im Vergleich dazu beschrieben Wu et al. einen leichten Rückgang von 8 % cTnI positiven Seren vor Nierentransplantation auf 4 % positive Seren danach (Wu 1997).

Mögliche Ursachen einer Erhöhung kardialer Troponine bei Niereninsuffizienz

Im Folgenden werden die Möglichkeiten diskutiert, die unter Patienten mit NI zu erhöhten cTnT - zum Teil auch zu erhöhten cTnI Werten - ohne akutes kardiales Syndrom führen.

1. Kreuzreaktion mit Skelettmuskel-Troponin T

Der Vergleich der cTnT Messungen des Erst- mit dem Zweitgenerationsassay zeigt, dass durch den Ersatz des mit Skelettmuskel-Troponin T kreuzreagierenden Fängerantikörpers durch einem monoklonalen, kardialspezifischen Antikörper die Anzahl der cTnT positiven Seren im Zweitgenerationsassay deutlich abnimmt. Zumindest ein Teil der im Erstgenerationsassay positiven Seren scheint demnach aufgrund der Kreuzreaktion von 2 % mit Skelettmuskel-TnT falsch positiv zu sein (Hafner 1994). Der Zweitgenerationsassay weist dagegen nur noch eine Kreuzreaktion von <0,01 % mit der Skelettmuskel-Isoform auf (Baum 1997).

2. Reexpression kardialer Troponine in der Skelettmuskulatur

Als eine mögliche Ursache nicht kardialer cTnT Erhöhungen bei Niereinsuffizienz ist außerdem die Reexpression und Freisetzung von cTnT aus der Skelettmuskulatur im Rahmen der urämischen Myopathie zu diskutieren, wie sie auch bei entzündlichen und regenerativen Skelettmuskelerkrankungen (Braun 1996, Bodor 1997) zu finden ist. Die urämische Myopathie manifestiert sich klinisch als eine proximal betonte Muskelschwäche, die lichtmikroskopisch eine Atrophie der Typ II Myofibrillen (Campistol 2002, Bautista 1983) und elektronenmikroskopisch Veränderungen der Mitochondrien zeigt (Diesel 1993). Pathophysiologisch werden Störungen des oxidativen Stoffwechsels der Mitochondrien mit erhöhter Lactat-Produktion diskutiert (Campistol 2002). Als Ursache gelten mehrere Faktoren wie die Akkumulation von nicht dialysierbaren Toxinen und Aluminium-Intoxikation, abnormer Vitamin-D Meta-

bolismus und Hyperparathyreoidismus, Insulin-Resistenz, Malnutrition u.a. (Campistol 2002).

Die Ursache der Reexpression kardialer Troponin T Isoformen in geschädigter adulter Skelettmuskulatur ist darin begründet, dass in der Frühphase der embryonalen Entwicklung in der Skelettmuskulatur wie in der Herzmuskulatur eine embryonale, kardiale Troponin T Isoform über ein gemeinsames Gen exprimiert wird (Mar 1992, Anderson 1991, Cooper 1985). In der weiteren Entwicklung wird dieses Gen dann in der Herzmuskulatur hochreguliert und bildet später durch alternierendes Splicing verschiedene mRNAs; diese codieren 2 dominante und mehrere andere, adulte cTnT Isoformen (Cooper 1985, Anderson 1991).

In der Skelettmuskulatur dagegen wird das gemeinsame cTnT Gen während der Fetalzeit supprimiert und durch skelettmuskelspezifische Isoformen ersetzt (Mar 1992, Cooper 1985). Entsprechend ist bei Geburt kein cTnT mehr in der Skelettmuskulatur nachweisbar (Mar 1992).

Ricchiutti et al. (Ricchiutti 1999) fanden in der Skelettmuskulatur urämischer Patienten cTnT codierende mRNA als Hinweis für eine Reexpression der kardialen Isoform im Sinne des o.g. Regenerationsprozesses. In einer weiteren Studie konnten Ricchiutti et al. (Ricchiutti 1998) mit Hilfe beider im Zweitgenerationsassay verwendeten Antikörper zwar verschiedene Isoformen von cTnT in der Skelettmuskulatur von Patienten mit Niereninsuffizienz nachweisen. Hierbei wurden jedoch cTnT Isoformen unterschiedlichen Molekulargewichts von den Antikörpern gekennzeichnet, ohne aber eine gemeinsame Isoform zu markieren. Demnach ist cTnT in der Skelettmuskulatur von niereninsuffizienten Patienten zwar nachweisbar, wird jedoch vom Zweitgenerationsassay nicht erkannt (Ricchiutti 1998). Entsprechend schließen die Autoren, dass mit dem Zweitgenerationsassay nur aus dem Myokard stammende cTnT Isoformen gemessen werden.

CTnI ist dagegen bei urämischer Myopathie nicht erhöht, da es nicht in erkrankter Skelettmuskulatur exprimiert wird (Bodor 1995). Untersuchungen zeigten, dass in der frühen fetalen Entwicklung des Menschen - wie bei Ratten und Hühnern auch - in der gesamten quergestreiften Muskulatur einschließlich der Herzmuskulatur primär die TnI-Isoform der sich langsam kontrahierenden Skelettmuskulatur exprimiert wird (Saggin 1989, Bhavsar 1991, Toyota 1981). Erst ab der 20. Entwicklungswoche wird diese dann im Herzmuskel durch die kardiospezifische Isoform ersetzt (Bhavsar 1991). Die kardiale Isoform des TnIs ist also im Gegensatz zu cTnT zu keinem Entwicklungszeitpunkt in der Skelettmuskulatur zu finden. Eine cTnI

Expression findet auch unter pathophysiologischen Bedingungen in der Skelettmuskulatur nicht statt.

3. Kardiale Freisetzung

Wie bereits in der Einleitung beschrieben steigen die Konzentrationen kardialer Troponine im Serum innerhalb weniger Stunden nach Myokardinfarkt bzw. bei instabiler Angina pectoris an und sind bis zu 2 - 3 Wochen (cTnT) bzw. bis zu 5 - 10 Tage (cTnI) nach AMI nachweisbar (Puschendorf 1998).

In dieser Studie kam es bei keinem der 88 Patienten zum Zeitpunkt oder in den Wochen vor den Blutabnahmen zu einem akuten kardialen Ereignis wie AMI oder instabiler Ap. Vielmehr traten diese akuten Ereignisse in zeitlichen Abständen zu den Blutabnahmen auf. Zudem lagen die meisten erhöhten cTnT und cTnI Werte nur knapp über der diagnostischen Entscheidungsgrenze. Da die cTnT Levels je nach Assay bei 8 – 16 der 59 Patienten mit dialysepflichtiger NI und bei 2 der 29 Patienten mit kompensierter NI kontinuierlich, die cTnI Werte bei 4 Patienten in 5 Abnahmen erhöht waren, ist ursächlich von chronischen bzw. rezidivierenden, subklinischen Myokardzellschäden auszugehen. Die möglichen Ursachen sollen im Folgenden diskutiert werden.

3.a) KHK und Arteriosklerose der kardialen Gefäße

In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass cTnT bei Dialysepatienten mit KHK signifikant höher ist als bei Dialysepatienten ohne KHK (Mallamaci 2002a; Löwbeer 1999, Iliou 2001, DeFilippi 2003). In einer weiteren Studie bei Dialysepatienten korrelierten die cTnT Werte mit dem Nachweis einer mehr als 50% Stenose mindestens eines großen Koronargefäßes (Haller 1998).

Für cTnI besteht unter terminaler NI keine Zusammenhang mit einer KHK (Löwbeer 1999, Iliou 2001). Nur bei den unter 60-jährigen, hämodialysepflichtigen Patienten fanden Chapelle et al. signifikant höhere cTnI Werte in Verbindung mit KHK als ohne KHK; dies konnte für die über 60-Jährigen nicht bestätigt werden (Chapelle 2002).

Mehr als 50 % der Dialysepatienten versterben an kardiovaskulären Ursachen (Schindler 1999, Wolf 1997) und ca. 12,5 % an Myokardinfarkt (Wolf 1997). Eine KHK wird bei 26 % der Patienten mit Urämie gefunden (Wolf 1997). In dieser Studie waren dies 42,4 % der Dialysepatienten und 17,2 % der Patienten mit kompensierter NI. Dies ist auf eine erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und

Diabetes mellitus bei Patienten mit Niereninsuffizienz zurückzuführen (London 1997, Stein 1995). Daneben sind weitere Ursachen wie prothrombotische Faktoren (erhöhtes Fibrinogen, erhöhter von Willebrand Faktor), Hyperhomocysteinämie und oxydativer Stress, Hypalbuminämie und Hyperparathyreoidismus zu nennen (London 1997, Wessels 1999). Neben arteriosklerotisch veränderten Koronargefäßen führen jedoch noch weitere Faktoren zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffzufuhr und -verbrauch und damit zu Myokardschäden: So wird die koronare Reservekapazität zusätzlich durch urämiebedingte nicht-arteriosklerotische Veränderungen der kleinen, kardialen Gefäße wie reduzierte Kapillardichte bei LVH und Zunahme der Arterioldicke mit verminderter Vasodilatation verstärkt (Wessels 1999, London 1997). Die Kompensationsmechanismen der großen wie kleinen Gefäße sind somit deutlich reduziert, so dass die Möglichkeit zur adäquaten Vasodilatation bei erhöhtem, oxydativem Stress nicht gegeben ist (Amann 1997). Gleichzeitig liegen insbesondere unter Dialyse volumenbedingt instabile, hämodynamische Verhältnisse vor, mit Wechsel von flüssigkeitsinduziertem, erhöhtem, enddiastolischem Ventrikeldruck zu Phasen mit hypovolämiebedingter Hypotension (Mandelbaum 1994). Diese instabilen Verhältnisse werden durch erhöhte Ventrikelsteife bei kardialer Hypertrophie und hyperparathyreoidismusinduzierter Myokardfibrose verstärkt, des Weiteren durch eine Abnahme der aortalen Elastizität mit Reduktion der Windkesselfunktion. Diese Veränderungen führen insbesondere in den subendokardial gelegenen Regionen zu Perfusionsstörungen, die kleine Myokardläsionen bedingen (London 1993, London 1997, Rostand 1984, Wessel 1999). Dies könnte zu einer Freisetzung kardialer Troponine aus geschädigten oder untergegangenen Kardiomyozyten führen. So besteht - unabhängig von einer KHK - eine Korrelation von cTnI und der CK-MB-Aktivität mit während der Dialyse auftretenden, symptomatischen Blutdruckabfällen (Hung 2004). Darüberhinaus führen schwere kardiale Ischämien zu Umbauvorgängen der Myofilamente und zur Veränderung der Proteinmasse kardialer Troponine im gesamten Myokard, wie es nach AMI bei Schweinen auch in der nicht betroffenen Myokardregion nachweisbar ist (Ricchiutti 1997). Ob dies zu erhöhten cTnT und cTnI Konzentrationen im Serum führt, ist noch nicht geklärt. Zusammengefasst führen arteriosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße zusammen mit anderen Faktoren bei Dialysepatienten zu einem Ungleichgewicht zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und myokardialer Sauerstoffzufuhr und damit zu Herzmuskelschäden, die vermutlich eine Freisetzung kardialer Troponine aus den Kardiomyozyten bedingen.

Andererseits besteht unter Patienten mit Urämie eine erhöhte Inzidenz weiterer kardialer Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Hypertrophie, Perikarditis und andere, die ebenfalls zu erhöhten cTnT und cTnI Messungen im Serum führen können. Diese sollen im Weiteren diskutiert werden.

3.b) Herzinsuffizienz

Bereits zu Beginn einer Dialysebehandlung finden sich bei 30 - 37 % der Patienten Zeichen einer Herzinsuffizienz (Wolf 1997, Mettang 1998). In dieser Studie wurde bei 18,6 % der Dialysepflichtigen eine Herzinsuffizienz festgestellt. Diese wird zumeist durch KHK, linksventrikuläre Hypertrophie, urämische Kardiomyopathie, Volumenexpansion, renale Anämie und anderes verursacht (Parfrey 1987, Mettang 1998).

Studien an Nierengesunden mit Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ursache zeigten, dass die cTnT und cTnI Konzentrationen mit einer Abnahme der LVEF bzw. mit der Schwere einer Herzinsuffizienz korrelieren (Setsuta 1999, Missov 1999, La Vecchia 2000). Die Werte sind dabei moderat erhöht. So fanden La Vecchia et al. cTnI Werte bis 1,2 µg/l (La Vecchia 2000), Setsuta et al. cTnT Werte bis 1µg/l (Setsuta 1999).

Zudem steigt in Abhängigkeit der cTnT und cTnI Werte die Komplikations- und Mortalitätsrate bei Herzinsuffizienz erheblich an (Setsuta 1999, La Vecchia 2000). Bei Rekompensation der Herzinsuffizienz kommt es zumeist zu einer Normalisierung der Konzentrationen (Setsuta 1999, La Vecchia 2000).

Unter Patienten mit moderater Niereninsuffizienz und nachweisbaren cTnT Werten ($>0,01$ µg/l) ist die Prävalenz hinsichtlich Herzinsuffizienz höher als unter Niereninsuffizienten ohne nachweisbares cTnT (Goicoechea 2004). Zudem besteht bei hämodialysierten Patienten ein Zusammenhang zwischen hohen cTnT Werten (nach DeFilippi et al. $> 0,117$ µg/l) und einer Abnahme der LVEF (<40 %), dieser ist jedoch im Vergleich zu niedrigen cTnT Werten nicht signifikant (DeFilippi 2003). In einer weiteren Studie unter Dialysepatienten zeigten Ishii et al., dass erhöhte cTnT Werte und Herzinsuffizienz unabhängige Prädiktoren für kardialen Tod innerhalb von 2 Jahren sind (Ishii 2001), wobei Patienten ohne Herzinsuffizienz und unauffälligen cTnT Werten ($< 0,1$ µg/l) ein niedriges Mortalitätsrisiko haben, Patienten mit erhöhten cTnT Werten oder Herzinsuffizienz ein mittleres und solche mit erhöhten cTnT Werten und Herzinsuffizienz ein hohes Risiko (Ishii 2001). Auch andere Autoren bestätigten bei Hämodialysepatienten mit Herzinsuffizienz eine Zunahme der Mortalitätsrate mit steigenden cTnT Konzentrationen (Ooi 1999).

Pathophysiologisch wird die Ausschüttung kardialer Troponine bei Herzinsuffizienz auf einen vermehrten Zelluntergang von Kardiomyozyten zurückgeführt (La Vecchia 2000, Setsuta 1999, Missov 1999). So konnten Olivetti et al. und Narula et al. im Myokard von Patienten, bei denen aufgrund einer Herzinsuffizienz eine Herztransplantation durchgeführt wurde, histochemisch DNA Fragmenten im Sinne einer Apoptose nachweisen (Narula 1996, Olivetti 1997).

Darüberhinaus dürften die im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftretenden Umbauvorgänge der Myofilamente (Anderson 1991) eine Zunahme der im cytosolischen Pool gelösten Troponine bedingen und Störungen der Zellmembranfunktion zu deren Freisetzung führen (Missov 1999).

3.c) Linksventrikuläre Hypertrophie

Als eine weitere Ursache erhöhter kardialer Troponine ist die in der Literatur bei 68- 74 % (Schindler 1999, Parfrey 1990) der Dialysepatienten - in dieser Studie bei 54,2 % der Dialysepatienten - festzustellenden linksventrikuläre Hypertrophie zu nennen. Diese wird unter terminaler NI durch arterielle Hypertonie, Volumenüberlastung, erhöhtes Herzminutenvolumen nach Shuntanlage, renale Anämie und erhöhte Gefäßwandstarre insbesondere der Aorta verursacht (Schindler 1999, Mettang 1998).

Laut einiger Studien unter dialysepflichtigen Patienten sind die cTnT Werte mit der linksventrikulären Masse bzw. der Wanddicke des interventrikulären Septums assoziiert (Mallamaci 2002a) oder korrelieren signifikant mit dem linksventrikulären Massen Index (Mallamaci 2002a, Löwbeer 1999, Iliou 2001). In den gleichen Studien ließ sich dies für cTnI nicht nachweisen (Löwbeer 1999, Iliou 2001). Abaci et al. jedoch konnten unter Patienten mit terminaler NI den linksventrikulären Massen Index als unabhängigen, positiven Prädiktor für erhöhte cTnT wie auch cTnI Werte identifizieren (Abaci 2004); umgekehrt wurde cTnT selbst als positiver Prädiktor für LVH bei Dialysepatienten genannt (Mallamaci 2002b).

Eine LVH scheint also unter Dialysepatienten zu einer erhöhten Freisetzung von cTnT und möglicherweise auch von cTnI aus den Kardiomyozyten zu führen (Mallamaci 2002b). Ob es sich dabei ursächlich um eine erhöhte Permeabilität der Zellmembran wie bei reversibler Ischämie (Löwbeer 1999, Mallamaci 2002a) oder um intrazelluläre Umbauvorgänge der Myofibrillen (Löwbeer 1999) handelt, ist ungeklärt. Möglicherweise kommt es im Rahmen der LVH durch erhöhte Synthese von Myofilamenten zu einer verstärkten Freisetzung von Zellstrukturen wie kardialen Troponinen (Löwbeer 1999). Bei Ratten konnten höhere cTnT Konzentrationen im linken Ventrikel nach Druckbelastung nachgewiesen werden (Slaughter

1998). Bei Meerschweinchen wiesen Gulati et al. nach Induktion einer linksventrikulären Hypertrophie einen Wechsel von cTnT Isoformen mit hohem Molekulargewicht zu cTnT Isoformen mit niedrigerem Molekulargewicht nach (Gulati 1994). In geringerem Umfang waren auch Veränderungen des cTnIs nachweisbar. Die dabei abgebauten cTnT Isoformen mit hohem Molekulargewicht könnten zu Konzentrationserhöhungen im Serum führen.

In dieser Studie ist die linksventrikuläre Hypertrophie als Ursache einiger konstant erhöhter cTnT Verläufe von dialysepflichtigen Patienten insbesondere der Gruppe 1 zu diskutieren.

3.d) Perikarditis

Eine weitere häufige Komplikation, die mit erhöhten Werten kardialer Troponine einhergehen kann, ist die urämische Perikarditis. Diese tritt bei 10 - 20 % der Patienten mit terminaler NI auf und hat einen Anteil von 2,2 % der Todesfälle unter diesen Patienten (Wolf 1997). Als Ursache werden urämische Toxine, Hyperparathyreoidismus, Hyperurikämie, Gerinnungsstörungen durch Heparinapplikation, Infekte u.a. angenommen.

Erhöhte cTnI Werte können unabhängig von der Nierenfunktion bei 32 - 71 % der Patienten mit akuter viraler oder idiopathischer Perikarditis gefunden werden (Brandt 2001, Bonnefoy 2000, Imazio 2003). Da die erhöhten cTnI Werte zumeist mit im EKG nachweisbaren ST-Strecken-Hebungen einhergehen, werden sie als Hinweis auf eine Mitbeteiligung der oberflächlich gelegenen Kardiomyozyten oder des Epikardiums am Entzündungsprozess (Bonnefoy 2000, Imazio 2003) interpretiert. Die Komplikationsrate ist jedoch unabhängig von der Höhe der cTnI Werte (Imazio 2003). Studien von cTnT bei Perikarditis fehlen derzeit, ebenso wenig liegen Studien über kardiale Troponine bei den verschiedenen Formen der urämischen Perikarditis (Typ I - III) vor.

Trotz der oben genannten Inzidenz unter Patienten mit terminaler NI wurde in dieser Studie bei keinem Patienten eine Perikarditis diagnostiziert.

3.e) Endokarditis

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, entwickelte ein Dialyse-Patient (D43) - ohne bekannte kardiale Vorerkrankungen - kurz vor der 5. Abnahme aufgrund einer Shuntinfektion eine Endokarditis. Die Werte der kardialen Troponine waren zu diesem Zeitpunkt deutlich angestiegen; einige Monate später verstarb der Patient im Rahmen einer erneuten Shuntinfektion an einer Sepsis.

In anderen Studien an Patienten mit akutem, rheumatischem Fieber wurden cTnI Levels bis 1,2 µg/l (Gupta 2002) und cTnT Werte bis 1,3 µg/l (Alehan 2004) gemessen. Die cTnI bzw.

cTnT Werte unterscheiden sich jedoch nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne Mitbeteiligung des Myokards im Sinne einer Myokarditis (Alehan 2004, Gupta 2002).

Möglicherweise kam es aber auch bei dem hier genannten Patienten aufgrund der schweren Infektion an sich zu einem Anstieg der cTnT und cTnI Werte, wie es bei schwerkranken Patienten mit SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) und Sepsis festgestellt werden kann (Ammann 2003). Bei diesen Erkrankungen stellen die Konzentrationserhöhungen kardialer Troponine einen Risikofaktor hinsichtlich Mortalität dar (Ammann 2003).

3.f) Weitere kardiale und nicht-kardiale Ursachen

Daneben können Erhöhungen kardialer Troponine bei Myokarditis (Franz 1996, Smith 1997), nach Herzkontusion (Adams 1995), nach kardialer Defibrillation (Schlüter 2001), bei Leberzirrhose (Pateron 1999) und Lungenembolie (Müller-Bardorff 2002) gefunden werden. Da diese Erkrankungen jedoch bei den hier untersuchten Patienten nicht nachgewiesen wurden und keine erhöhte Inzidenz unter Patienten mit Niereninsuffizienz vorliegt, werden sie nur vollständigheitshalber erwähnt. Die Pathophysiologie dieser Ergebnisse ist noch nicht geklärt, am ehesten dürften auch hier Einzelzellnekrosen bzw. eine Permeabilitätssteigerung der Zellmembran zum Nachweis kardialer Troponine im Blut führen (Müller-Bardorff 2002, Schlüter 2001).

4. Sonstige Faktoren: Alter, Diabetes mellitus, Ursachen der Niereninsuffizienz

Vergleichbar mit anderen Studien ließ sich bei den Dialysepatienten eine positive, signifikante Korrelation der cTnT Werte mit dem Alter der Patienten feststellen, bei den Patienten mit kompensierter NI traf dies nur für die cTnT Elec Werte zu (Chapelle 2002, Goicoechea 2004, Iliou 2001). Chapelle et al. konnten dies auch für cTnI und Alter nachweisen (Chapelle 2002), was sich hier nicht bestätigen ließ.

Diese Ergebnisse sind vermutlich auf eine altersabhängige Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen zurückzuführen.

In dieser Studie bestand unter dialysepflichtigen Patienten mit diabetischer Nephropathie eine erhöhte Inzidenz pathologischer cTnT (Enzymun und Elec) und cTnI Werte. In anderen Studien wurden zudem unter Dialysepatienten mit Diabetes mellitus - nicht nur diabetischer Nephropathie - signifikant höhere cTnT Werte gefunden (Löwbeer 2003, Iliou 2001). Dies dürfte auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko unter Diabetikern zurückzuführen sein (Löwbeer 2003).

5. Erhöhung der kardialen Troponine durch reduzierte renale Clearance?

Auch die Störung der renalen Clearance bei Niereninsuffizienz könnte zur Erhöhung des cTnTs beitragen: Hierfür spricht in dieser Studie der Anstieg der Mittelwerte sowie eine Zunahme cTnT positiver Seren nach Übergang von kompensierter zu terminaler NI. Zudem korrelierten unter kompensierter Niereninsuffizienz die cTnT Werte mit renalen Retentionswerten wie Kreatinin und Harnstoff. Für cTnI ließ sich dies nicht feststellen.

Passend hierzu konnten Goicoechea et al. eine Relation der glomerulären Filtrationsrate mit der cTnT Konzentration beobachten (Goicoechea 2004). Eine weitere Studie wies ebenfalls eine Korrelation von Kreatinin mit cTnT nach (Frankel 1996). Dagegen war dies in den Studien von Baum et al. und Willging et al. nicht der Fall, wobei letztere nicht zwischen terminaler und kompensierter NI unterschieden (Baum 1996, Willging 1998).

Zusätzlich wurde eine von der Dialysedauer abhängige Zunahme der cTnT Werte beschrieben - nicht jedoch der cTnI Werte (Diris 2004, Willging 1998). Wu et al. wiesen einen Rückgang der cTnT, geringer auch der cTnI Werte nach Nierentransplantation nach (Wu 1997).

Über die Kinetik der kardialen Troponine ist bisher wenig bekannt, die Halbwertszeit von cTnT beträgt etwa 2 Stunden (Katus 1991b), die physiologische renale Clearance von cTnT ist mit 0,01 ml/min sehr gering (Willging 1998). cTnT hat ein Molekulargewicht von 34 - 39 kD und liegt im Serum überwiegend in freier Form und zu einem kleinen Teil in binären oder ternären Komplexen mit cTnI und cTnC vor (Wu 1998a). Daneben existieren abbaubedingt cTnT Fragmente mit noch niedrigerem Molekulargewicht (Diris 2004, Katus 1991c, Wu 1998a). Freies cTnT und seine Fragmente werden, wie andere kleinmolekulare Proteine auch, primär glomerulär filtriert, tubulär reabsorbiert und in den Tubuli metabolisiert. Bei kompensierter NI kommt es aufgrund glomerulärer und/oder tubulärer Nierenfunktionsstörungen zu einer vermehrten Ausscheidung von cTnT im Urin (Ziebig 2003). Da unter terminaler NI die renale Clearance, ebenso wie die tubuläre Rückresorption und Metabolisierung nahezu wegfällt, könnte insbesondere letzteres zu einer veränderten Kinetik von cTnT unter Dialysepflichtigen beitragen (Ziebig 2003). Der vermehrte Nachweis von cTnT Fragmenten mit einem Molekulargewicht von ca. 8 - 25kD bei Patienten mit terminaler NI durch Diris et al. stützt diese These (Diris 2004).

Obwohl das Molekulargewicht von cTnI mit 23 kD dem des cTnTs vergleichbar ist, dürfte sich die renale Metabolisierung von der des cTnTs unterscheiden, da cTnI im Blut zu 90 - 95% in gebundener Form, zumeist als binärer Komplex mit cTnC, geringer auch als ternärer Komplex mit cTnC und cTnT, vorliegt (Wu 1998a, Katrukha 1997) bzw. es aufgrund seines hydrophoben Charakters an andere Moleküle bindet (Wu 1998a). Das höhere Molekularge-

wicht bedingt eine verminderte oder fehlende, glomeruläre Filtration. Die tubuläre Metabolisierung könnte somit für den Abbau von cTnI nur eine geringe Rolle spielen. Entsprechend ist die Plasmahalbwertszeit und Eliminationsrate von cTnI nach Myokardinfarkt unabhängig von der Nierenfunktion und unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Patienten mit normaler renaler Funktion und denen mit dialysepflichtiger NI (Ellis 2001).

Zusammengefasst ist der Einfluss der renalen Metabolisierung auf die Kinetik der kardialen Troponine noch nicht völlig geklärt, weitere Studien sind noch abzuwarten. Durch fehlende tubuläre Metabolisierung könnte es im Rahmen einer terminaler NI zu einem verlangsamten Abbau von cTnT, insbesondere von cTnT Fragmenten, und somit zu deren Anreicherung im Serum kommen (Ziebig 2003, Diris 2004).

Vergleich cTnT und cTnI

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, galt cTnI aufgrund der Kreuzreaktion des cTnT Elisa Assays mit Skelettmuskel TnT bei niereninsuffizienten Patienten zunächst als kardiospezifischer (Bhayana 1995, McLaurin 1997). Nach Entwicklung des cTnT Zweitgenerationsassays, dessen Messwerte trotz vernachlässigbarer Kreuzreaktion mit Skelettmuskel TnT unter Niereninsuffizienten erhöht waren, wurde zunehmend ein cTnT Release aus der Herzmuskulatur im Sinne subklinischer Myokardzellschäden vermutet (Baum 1996, Gerhardt 1998). Mittlerweile gilt cTnT unter Patienten mit chronischer NI, insbesondere terminaler NI, als wichtiger Risikofaktor mit hoher Sensitivität hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse sowie kardiovaskulärer wie allgemeiner Mortalität (Ishii 2001, Ooi 1999, Peetz 2003). Die Sensitivität des cTnIs für kardiovaskuläre Ereignisse ist im Vergleich dazu unter Dialysepatienten deutlich schlechter. Zumeist lässt sich kein Zusammenhang zwischen den cTnI Werten und einem negativen Outcome nachweisen (Ishii 2001, Peetz 2003, Porter 1998). So lag in dieser Studie die Fläche unter der ROC Kurve für cTnT bei 0,711 bzw. 0,717 hinsichtlich kardialer Ereignisse, für cTnI hingegen nur bei 0,498 (Werte vor Dialyse). Ähnliche Ergebnisse fanden auch Peetz et al: Die Fläche unter der ROC Kurve hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und allgemeiner Mortalität betrug für cTnT (gemessen am Elecsys® 2010) 0,726, im Vergleich dazu für cTnI (gemessen am Stratus® II) 0,574 (Peetz 2003).

Zudem war in dieser Studie lediglich eine Korrelation zwischen cTnT und cTnI in den Abnahmen nach Dialyse feststellbar, obwohl beide Marker bei akuten kardialen Ereignissen wie Myokardinfarkt und instabiler Ap gut korrelieren (Kuhr 1997, Hamm 1997, Panteghini 2002). Dagegen korrelierten die verschiedenen cTnT Assays untereinander signifikant, zudem bestand eine signifikante Korrelation von cTnT und der CK-MB-Konzentration.

Welche Ursachen führen zu den unterschiedlichen Messergebnissen von cTnI und cTnT?

1. Vergleich der Immunoassays von cTnI und cTnT

1.a) Intra-Assay Ungenauigkeit

In dieser Studie fanden sich in mehr als der Hälfte der Patienten mit erhöhten cTnI Werten nur vereinzelt cTnI positive Seren ohne gleichzeitige Erhöhung anderer kardialer Parameter. Einige der grenzwertigen und nur singulär auftretenden cTnI Erhöhungen wurden aufgrund der hohen, nahe am Cut-Off gelegenen Intra-Assay Ungenauigkeit von 13,6 % (bei 0,66 µg/l, Kuhr 1997) als falsch positiv interpretiert. Die Inter-Assay Ungenauigkeit wird beim gleichen Wert mit 6,6 % angegeben (Kuhr 1997). Im Vergleich dazu liegt im Bereich von 0,24 µg/l die Intra-Assay Ungenauigkeit des cTnT Enzymun Testes bei 5,9 % (Baum 1997), die Inter-Assay Ungenauigkeit bei 6 %. Im Bereich von 0,40 µg/l liegt die Inter-Assay Ungenauigkeit das cTnT Elisa Testes bei 8,5 % (Wu 1994). Im Entscheidungsbereich haben also die cTnT Assays eine bessere Präzision als der verwendete cTnI Assay.

Neben den rein analytischen Unterschieden können auch andere Ursachen die Diskrepanz von cTnI und cTnT erklären.

1.b) Antigen Erkennung

So bestehen deutliche Unterschiede in der Antigen Erkennung und Stabilität der Immunoassays: cTnI und cTnT werden als Komplexe aus cTnT-I-C oder cTnI-C und als freies cTnI bzw. cTnT ins Blut ausgeschwemmt. Dort zerfallen sie dann in binäre Komplexe oder werden zu freiem cTnI (5 - 10 %) und cTnT (> 95 %; Katrukha 1999, Wu 1998a, Wu 1998b). Im Gegensatz zum stabileren, freien cTnT bindet freies cTnI aufgrund seines hydrophoben Charakters rasch an andere Moleküle, z.B. an Heparin (s.u.), wodurch es von verschiedenen Assays nicht mehr erkannt werden kann. Außerdem wird cTnI wegen mehrerer Disulfid- und Cystein-Brücken sowie 2 Serin-Molekülen durch proteolytische Vorgänge (Proteasen z.B. aus Lysosomen der zerstörten Myokardzellen) rasch modifiziert und abgebaut (Katrukha 1998). Davon sind vor allem das C-terminale und das herzmuskelspezifische N-terminale Ende des Moleküls betroffen. Der mittlere Teil des cTnI Moleküls ist - wenn in binären und ternären Komplexen an Troponin C und/oder Troponin T gebunden - besser vor diesen proteolytischen Prozessen geschützt (Katrukha 1998).

In den letzten Jahren wurden mehrere cTnI Immunoassays entwickelt, die gegen verschiedene Epitope des Moleküls gerichtet sind. Aufgrund dessen bestehen deutliche Unterschiede in der Stabilität und Sensitivität der Assays (Katrukha 1998). Zudem ist die Antigenerkennung

von freiem, binärem und tertiärem cTnI dermaßen unterschiedlich, dass die Messergebnisse der verschiedenen Immunoassays bis um den Faktor 20 variieren (Katrukha 1997, Wu 1998b).

Der cTnI Immunoassay dieser Studie wurde mit einem der N-terminalen Aminosäure Sequenz des cTnI Moleküls äquivalentem Peptid hergestellt. Die erkannten Epitope liegen also nicht in der stabileren, zentralen Region (Bodor 1992). Bei nicht sachgemäßer Verarbeitung der Proben ist deshalb mit einer zeitabhängigen, verminderten Antigenerkennung zu rechnen (Kuhr 1997).

In Vergleichsstudien unter Dialysepatienten war die Fläche unter der ROC Kurve der am Stratus® II gemessenen cTnI Werte hinsichtlich kardialer Ereignisse kleiner als die Fläche der am ACS:180® der Firma Bayer gemessenen cTnI Werte (Peetz 2003). Auch bei Porter et al. wies der eingesetzte cTnI Immunoassay (Opus®) bei vergleichbarer Spezifität eine bessere Sensitivität hinsichtlich kardialer Ereignisse auf als der hier verwendete Assay (Porter 1998). Der cTnT Immunoassay ist im Vergleich dazu unter Dialysepatienten deutlich sensitiver (Iliou 2001, Peetz 2003, Porter 1998).

Zusammengefasst ist der cTnT Immunoassay stabiler; alle cTnT Komplexe, freies cTnT und die Abbauprodukte werden äquimolar erkannt (Wu 1998a).

Aufgrund der Immunoassay-abhängigen Erkennung von cTnI, scheint cTnT der verlässlichere Parameter zu sein.

2. Einfluss der Dialysemembranen auf die cTnT und cTnI Werte

Während der Hämodialyse kam es zu einer Konzentrationszunahme von cTnT, dagegen jedoch zu einer Abnahme von cTnI um 80 %. Zumeist war cTnI nach Dialyse nicht mehr nachweisbar.

Die Zunahme des cTnTs führten wir auf einen Konzentrationseffekt durch Wasserentzug im Rahmen der Dialyse zurück. Entsprechend war dies - unabhängig von den verwendeten Dialysemembranen - bei High-Flux- wie Low-Flux-Membranen zu beobachten. Obwohl mit der Low-Flux-Membran Cellulose der höchste Konzentrationseffekt von cTnT unter der Dialyse erreicht wurde, war hierunter die Anzahl cTnT positiver Seren - unabhängig vom Assay - zumeist am geringsten (vor wie nach Dialyse).

Die Reduktion des cTnIs war ebenfalls unabhängig von der verwendeten Dialysemembran und sowohl unter Verwendung der High-Flux-Dialysemembran wie unter Verwendung der 3 Low-Flux-Membranen feststellbar. Die Unterschiede dieser Membranen liegen in deren Clearance-Funktion: So reicht die diffuse Clearance bei High-Flux-Membranen bis 15 kD, die der Low-Flux-Membranen bis 5 kD. Die konvektive Clearance dagegen reicht bei High-Flux-Membranen bis in den hochmolekularen Bereich hinein, die der Low-Flux Membranen nur bis 9 kD (Reinhardt 1997). Da jedoch cTnI mit 23 kD ein ähnliches Molekulargewicht hat wie cTnT mit 34 - 39 kD und der oben genannte Effekt der Dialyse unabhängig von der Membranart war, scheidet die Clearance als Ursache o.g. Beobachtungen aus.

Als nahe liegende Ursache ist der hydrophobe Charakter des cTnI Moleküls zu diskutieren, wodurch sich dieses rasch an andere Proteine oder Oberflächen wie z.B. die Dialysemembran bindet (Wu 1998a) und somit dem Blut ohne eigentliche Clearance entzogen wird.

Andererseits ließ sich in Studien mit anderen cTnI Assays keine Reduktion der cTnI Werte nach Dialyse feststellen (Ooi 1999, Peetz 2003), weshalb die Problematik auch in der Epitop Erkennung des hier verwendeten Assays liegen kann. So dürfte das stark positiv geladene cTnI an das dem Dialysekreislauf zur Vermeidung von Thromben zugeführte, negativ geladene Heparin (5000 - 10000 I.E.) binden, was die Antigen Erkennung des Immunoassays stört (Wu 1998b). Zum anderen wird cTnI möglicherweise durch die Dialyse derart modifiziert, dass es von dem Immunoassay, der an das instabilere N-terminale Ende bindet, nach Dialyse nicht mehr erkannt wird (Katrukha 1998, s.o.).

Zusammengefasst hat das Dialyseverfahren einen sehr unterschiedlichen Effekt auf die cTnT und cTnI Werte. Speziell bei den cTnI Messungen sollte unter Verwendung des hier benutzten Assays bei Dialysepatienten auf den Zeitpunkt der Blutabnahmen geachtet werden, da bei akuter kardialer Symptomatik der cTnI Wert in einer Abnahme nach Dialyse unterschätzt bzw. zu niedrig gemessen werden könnte.

3. Kompartimentierung von cTnT und cTnI

Im Vergleich zum cTnI sprechen die bisherigen Studienergebnisse bei Patienten mit Niereninsuffizienz für eine höhere Sensitivität des cTnTs hinsichtlich subklinischer Myokardzellschäden (Ishii 2001, Porter 1998, Peetz 2003). Die Spezifität beider Parameter ist unter Verwendung des cTnT Zweitgenerationsassays ähnlich.

Neben oben genannten Ursachen kann für die bessere Sensitivität des cTnTs auch dessen höherer, cytosolischer Pool verantwortlich sein (Peetz 2003). So liegt der im Cytosol gelöste Anteil des cTnTs bei 6 - 8 %, der des cTnIs dagegen bei 2 - 4 % (Katus 1991c, Katrukha

1997). Durch Erhöhung der Zellmembranpermeabilität, z.B. bei Myokardzellschäden, werden zunächst die im Cytosol gelösten Zellelemente freigesetzt. So ist bei einem reperfundierten Myokardinfarkt der cTnT Verlauf im Serum aufgrund des höheren, cytosolischen Pools biphasisch (siehe Einleitung), der des cTnIs dagegen - unabhängig von einer Reperfusion - stets monophasisch (Katus 1991c, Wu 1998a).

Gegen diese Hypothese spricht allerdings, dass Sensitivität und Spezifität von cTnT und cTnI bei akutem Myokardinfarkt, instabiler Ap und dekompensierter Herzinsuffizienz vergleichbar sind (Hamm 1997, Panteghini 2002, Roongsritong 2004).

Zusammengefasst ist die Ursache der deutlich schlechteren Sensitivität des cTnIs für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei Patienten mit NI, insbesondere mit terminaler NI, im Vergleich zu der des cTnTs noch nicht vollständig geklärt. Am ehesten lassen sich Störungen der Immunoassay spezifischen cTnI Erkennung durch Heparin, urämische Toxine, Einfluss der Dialysemembran und anderes diskutieren. Möglicherweise wird bei terminaler NI zudem die Konzentration des aus den Kardiomyozyten freigesetzten cTnTs durch die fehlende, renale Metabolisierung im Sinne eines Verstärkungseffektes erhöht (Diris 2004). Dagegen differiert die Halbwertszeit und Eliminationsrate von cTnI nach Myokardinfarkt zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Dialysepflichtigen nicht (Ellis 2001). Letztlich bedürfen diese Fragen weiterer Untersuchungen, um Fehleinschätzungen oder Überinterpretation zu vermeiden.

Vergleich der kardialen Troponine mit anderen myokardspezifischen Markern

CK und CK-MB-Aktivität

Erhöhungen der CK-Gesamt-Aktivität konnten unter terminaler NI in 2,5 % bzw. unter kompensierter NI in 9,4 % der Seren nachgewiesen werden. In 2 Proben (unter terminaler NI) betrug der Anteil der CK-MB-Aktivität mehr als 6 % an der CK-Gesamt-Aktivität. Die Werte vor und nach Dialyse waren vergleichbar. Von anderen Autoren wurden CK-Aktivitätserhöhungen zwischen 0 % (Willging 1998), 25 % (Jaffe 1984) und 42 % (Soffer 1981) beschrieben. Erhöhungen der CK-MB-Aktivität waren in 1 % (Soffer 1981), bzw. 8 % messbar (Jaffe 1984).

Dies wird weniger durch eine Freisetzung der CK aus der Herzmuskulatur verursacht, zumal die CK- und CK-MB-Aktivität im Gegensatz zu den kardialen Troponinen nur eine geringe Sensitivität hinsichtlich kleiner Myokardzellschäden haben (Puschendorf 1998). Vielmehr

werden die unspezifisch erhöhten CK-Aktivitätswerte unter Patienten mit chronischer NI auf eine Freisetzung der CK aus der Skelettmuskulatur im Rahmen der urämischen Myopathie zurückgeführt (siehe Einleitung; Jaffe 1984, Cohen 1980). Dennoch stellt die CK-Aktivität kein Diagnosekriterium für urämische Myopathie dar, weil sie häufig trotz histologisch gesicherter Skelettmuskelveränderungen im Normbereich liegt (Bautista 1983, Campistol 2002).

Die CK-Aktivität war bei keinem Patienten mit kardialen Neuerkrankungen bzw. kardialen Tod erhöht, ebenso ließ sich keine Korrelation der CK-Aktivität mit den kardialen Troponinen nachweisen.

CK-MB-Konzentration

Auch die CK-MB-Konzentration war mit 8,6 % unter dialysepflichtigen Patienten seltener erhöht als die kardialen Troponine. Die CK-MB-Konzentration korrelierte vor Dialyse - geringer auch nach Dialyse - signifikant mit cTnT, nicht jedoch mit cTnI.

Unter kompensierter NI lag der Anteil pathologischer CK-MB-Konzentrationen bei 8,1 % und stieg bei den Patienten, die im Verlauf eine terminale NI entwickelten, auf 26,9 % an. Dies war vor allem den erhöhten CK-MB Werten des Patienten K12 zuzuschreiben.

Erhöhungen der CK-MB-Konzentration wurden in Vergleichsstudien unter Dialysepflichtigen in 0 bis 30 % gefunden (McLaurin 1997, Musso 1999), unter kompensierter NI in 4 bzw. 33% (Willging 1998, Musso 1999). Die deutliche Diskrepanz zwischen erhöhter CK-MB-Konzentration und -Aktivität lässt sich auf einen Verlust der Enzymaktivität bei noch nachweisbarem Molekül zurückführen (Jaffe 1984).

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kommt es vermutlich bei urämischer Myopathie über eine Reexpression der B-Untereinheit zu einer vermehrten Produktion der CK-MB-Isoform in der Skelettmuskulatur und damit zu einer erhöhten CK-MB-Konzentrationen im Serum (Jaffe 1984, Ma 1981): Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der embryonalen Entwicklung in der Skelettmuskulatur primär die B-Untereinheit exprimiert und erst in der späteren fetalen Entwicklung durch die M-Untereinheit ersetzt wird. Entsprechend ist in der embryonalen Skelettmuskulatur zunächst die BB-Isoform zu finden, später zunehmend die MB- und ab der 20. Entwicklungswoche auch die MM-Isoform, die beim Erwachsenen im Skelettmuskel in 97 % - ausgenommen einem kleinen Rest von ca. 3 % CK-MB - vorherrscht (Nanji 1983, Puschendorf 1998). Bei Skelettmuskelerkrankungen und -traumen kommt es - möglicherweise aufgrund gestörter Regulationsmechanismen (Tzvetanova 1971) - zu einer Reexpression der B-Untereinheit, was zu einer erhöhten Konzentration der CK-MB-Isoform bei

diesen Erkrankungen führt (Tzvetanova 1971, Puschendorf 1998). Ähnliche Vorgänge werden auch bei urämischer Myopathie vermutet (Ma 1981, Jaffe 1984). Die Erhöhungen der CK- und CK-MB-Aktivität sowie der CK-MB-Konzentration des Patienten D34 lassen sich auf diese Weise interpretieren.

Trotzdem sind für die CK-MB-Konzentrationserhöhungen auch kardiale Ursachen zu diskutieren, zumal sich mit diesem Parameter, ähnlich den kardialen Troponinen, kleinere Myokardnekrosen, wie z.B. eine instabile Ap, nachweisen lassen (Puschendorf 1998).

Unter terminaler NI war in dieser Studie die Fläche der CK-MB-Konzentration unter der ROC Kurve derjenigen der cTnT Werte vergleichbar, in Gruppe 2 war sie sogar mit 0,887 größer als die von cTnT Elec mit 0,730. Die CK-MB-Konzentration unterschied sich jedoch nicht eindeutig zwischen den Gruppe mit und ohne kardiale Vorerkrankungen.

Die Studien von Apple et al. (Apple 1997) und Peetz et al. (Peetz 2003) wiesen ebenfalls eine Verbindung zwischen CK-MB-Konzentrationserhöhungen und kardialen Ereignissen unter Dialysepflichtigen nach, bei Peetz lag die Fläche bei 0,626 unter der ROC Kurve.

Obwohl das dimere CK-Molekül mit einem Molekulargewicht von 86 kD nicht durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt wird, war die CK-MB-Konzentration nach Dialyse signifikant reduziert. Auch hier existieren Studien, die eine Reduktion der CK-MB-Konzentration beschreiben (Tarakcioglu 2002, Peetz 2003), andere Autoren wiederum stellten keinen Effekt der Hämodialyse auf diesen Parameter fest (Jaffe 1984, Willging 1998). Die Ursache ist letztlich unklar.

Myoglobin

Myoglobin wird renal ausgeschieden (Puschendorf 1998, Hällgren 1978) und steigt mit Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (Hällgren 1978, Kaiser 1981) an. Aus diesem Grund korrelierte es unter kompensierter Niereninsuffizienz wie auch unter terminaler Niereninsuffizienz signifikant mit Kreatinin. Entsprechend war es unter terminaler NI in 96,6 % der Seren erhöht, unter kompensierter NI in 60 %; nach Nierentransplantation lagen die Werte im Normbereich. Da die cTnT Werte unter kompensierter Niereninsuffizienz ebenfalls mit Kreatinin korrelierten, bestand in diesem Stadium der NI auch eine signifikante Korrelation mit Myoglobin. Unter terminaler NI hingegen ließ sich mit Ausnahme des Erstgenerationsassays keine signifikante Korrelation zwischen Myoglobin und den kardialen Troponinen nachweisen.

Myoglobin wird darüber hinaus als hämbindendes Protein der gesamten quergestreiften Muskulatur bei Muskeltraumen und -erkrankungen freigesetzt (Puschendorf 1998), so dass die

urämische Myopathie zusätzlich zu einem Anstieg der Myoglobin Serumwerte führen kann. In dieser Studie waren Erhöhungen der CK-Aktivität zumeist mit relativ hohen Myoglobin Werten von $> 200 \mu\text{g/l}$ verbunden (Patienten D28, D34).

Aus diesen Gründen ist die Spezifität des Myoglobins für kardiale Erkrankungen bei Patienten mit Niereninsuffizienz sehr gering, der Parameter zur Diagnostik eines akuten Myokardinfarktes in dieser Patientengruppe ungeeignet (Vuori 1997).

Trotz des geringen Molekulargewichtes von 17,8 kD ist dessen Clearance im Rahmen von Nierenersatzverfahren problematisch (Wakabayashi 1994, Tarakcioglu 2002) und von der verwendeten Dialysemembran abhängig. Entsprechend waren nach Dialyse die Myoglobin Werte unter Verwendung der High-Flux-Membran um 6,1 % niedriger als vor Dialyse, unter Verwendung der Low-Flux-Membranen dagegen um 3 % höher.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde das Auftreten erhöhter cTnT und cTnI Werte unter Patienten mit terminaler und kompensierter Niereninsuffizienz im Hinblick auf kardiale Vorerkrankungen und zukünftige kardiale Ereignisse untersucht. Dabei wurden 2 verschiedene cTnT Assays und ein cTnI Assay verglichen. Unter Verwendung des cTnT Erstgenerationsassays fanden sich deutlich mehr erhöhte Werte als unter Verwendung des Zweitgenerationsassays. Die Anzahl erhöhter cTnT Werte war unter kompensierter NI deutlich niedriger als unter terminaler NI, nach dem Übergang in eine dialysepflichtiger NI kam es jedoch zu einem deutlichen Anstieg der cTnT Werte. Dialysepatienten mit kardialen Vorerkrankungen wie KHK, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie hatten signifikant höhere cTnT Werte. Für Patienten mit kompensierter NI konnte dies nicht festgestellt werden.

Unter dialysepflichtigen Patienten mit kardialen Vorerkrankungen war die Fläche der cTnT Werte unter der ROC Kurve hinsichtlich neuer, kardialer Ereignisse größer als unter Patienten ohne entsprechende Vorerkrankungen, der optimale Wert bzgl. Sensitivität und Spezifität lag in dieser Gruppe im Bereich des Cut-Offs.

Obwohl cTnI unter Patienten mit Niereninsuffizienz als kardialer Marker mit hoher Spezifität gilt, unterschieden sich die Werte nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne kardiale Vorerkrankungen. Unabhängig vom Stadium der NI konnten erhöhte cTnI Werte nicht als Prognosefaktor hinsichtlich kardialer Ereignisse gewertet werden, die Fläche unter der ROC Kurve war unabhängig von kardialen Vorerkrankungen bei 0,5.

Ursachen der erhöhten Werte kardialer Troponine

Erhöhte Werte des Erstgenerationsassays (hier cTnT Elisa) wurden aufgrund des unspezifischen, polyklonalen Antikörpers auf eine Kreuzreaktion mit Skelettmuskel TnT zurückgeführt. Zudem wurde die Erkennung der in der urämischen Skelettmuskulatur reexprimierten, embryonalen cTnT Isoform durch den Erstgenerationsassay vermutet.

Für den Zweitgenerationsassay ist diese Kreuzreaktion vernachlässigbar, für cTnI nicht existent.

Aufgrund dessen ist davon auszugehen, dass das im Serum nachgewiesene cTnI und das mit dem Zweitgenerationsassay gemessenen cTnT herzmuskelspezifisch sind. Da zu den Abnahmezeitpunkten keine akuten kardialen Ereignisse wie Myokardinfarkt auftraten, sind als Ursache kleine, subklinische Myokardzellschäden im Rahmen einer KHK, linksventrikulären Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Perikarditis und Endokarditis anzunehmen.

Neben der kardialen Freisetzung dürfte zudem die reduzierte renale Funktion für anhaltend hohe cTnT Werte verantwortlich sein, zumal das cTnT unter kompensierter NI signifikant mit den Retentionswerten wie Kreatinin und Harnstoff korrelierte. Vor allem der Wegfall der glomerulären Filtration und der tubulären Metabolisierung dürfte zu einer Anreicherung von freien cTnT und kleinen cTnT Fragmenten führen. CTnI hingegen korrelierte nicht mit den Retentionswerten.

Es bestand keine oder nur eine geringe Korrelation zwischen cTnT und cTnI. Zudem war cTnI hinsichtlich kardialer Ereignisse nicht prognostisch wertbar.

Dies ist auf folgende Ursachen zurückzuführen: Erstens ist eine im Vergleich zu cTnT relativ hohe, nahe dem Cut-Off gelegene Intra-Assay Ungenauigkeit des hier verwendeten cTnI Immunoassays zu nennen. Diese dürfte zu falsch negativen und falsch positiven Befunden führen. Zweitens besteht ein deutlicher Unterschied zwischen cTnT und cTnI hinsichtlich der Antigen Erkennung. Aufgrund von in vivo und in vitro auftretenden Modifikationen des cTnIs können AK-Bindungsstellen abgebaut oder maskiert werden, so dass die Antigenerkennung verändert ist. Dies ist für cTnT nicht beschrieben. Drittens liegt vermutlich eine veränderte Kinetik von cTnT bei Niereninsuffizienz vor. Viertens kommt es unter Dialyse zu einem Konzentrationseffekt von cTnT. Im Gegensatz dazu ist cTnI nach Dialyse kaum nachweisbar, was durch eine Bindung des hydrophoben Moleküls an die Dialysemembran oder an das zugeführte Heparin bedingt sein kann. Fünftens könnte der im Vergleich zu cTnI größere cytosolische Pool zu einer höheren Sensitivität des cTnTs für kleine Myokardzellschäden führen.

6 Fazit

Erhöhte cTnT Werte (Zweitgenerationsassay) stellen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse einen Risikomarker hinsichtlich kardialer Mortalität dar. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit kompensierter Niereninsuffizienz. Dagegen ist cTnI bei Patienten mit Niereninsuffizienz - unabhängig vom Stadium der Niereninsuffizienz - ohne prognostische Relevanz. Da die Dialyse einen Einfluss auf die gemessene cTnI Konzentration mit deutlich niedrigeren Werten nach Dialyse hat, sollte - zur Vermeidung von Fehlinterpretationen - die cTnI Bestimmung mit dem hier verwendeten Assay in Blutentnahmen vor Dialyse erfolgen.

7 Literatur

Abaci, A., Ekici, E., Oguzhan, A., Tokgoz, B., Utas, C. Cardiac troponin T and I in patients with end-stage renal disease: the relation with left ventricular mass and their prognostic value. *Clin. Cardiol.* 27 (2004) 704 -709

Adams, J.E., Davila-Roman, V.G., Bessey, P.Q., Blake, D.P., Ladenson, J.H., Jaffe, A.S. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. *Am. Heart. J.* 131 (1995) 308 - 311

Alehan, D., Ayabakan, C., Hallioglu, O. Role of serum cardiac troponin T in the diagnosis of acute rheumatic fever and rheumatic carditis. *Heart* 90 (2004) 689 - 690

Ammann, P., Maggiorini, M., Bertel, O., Haenseler, E., Joller-Jemelka, H.I., Oechslin, E., Minder, E., Rickli, H., Fehr, T. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41 (2003) 2004 - 2009

Amann, K., Ritz, E. Cardiac disease in chronic uremia: Pathophysiology. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 4 (1997) 212 - 224

Anderson, P.A.W., Malouf, N.N., Oakeley, A.E., Pagani, E.D., Allen, P.D. Troponin T isoform expression in humans. A comparison among normal and failing adult heart, fetal heart, and adults and fetal skeletal muscle. *Circ. Res.* 69 (1991) 1226 - 1233

Antmann, E.M., Tanasijevic, M.J., Thompson, B., Schachtmann, M., Cabe, C., Cannon, Ch., Fischer, G.A., Fung, A.Y., Thompson, Ch., Wybenga, D., Braunwald, E. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N. Eng. J. Med.* 335 (1996) 1342 - 1349

Apple, F.S., Sharkey, S., Hoefft, P., Skeate, R., Voss, E., Dahlmeier, A.B., Preese, L.M. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: A 1- year outcomes analysis. *Am. J. Kid. Dis.* 29 (1997) 399 - 403

Apple, F.S. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin. Chem.* 45 (1999) 18 - 19

Apple, F.S., Murakami, M.A.M., Pearce, L.A., Herzog, C.A. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 106 (2002) 2941 - 2945

Baum, H., Obst, M., Huber, U., Neumeier, D. Cardiac troponin T in patients with high creatinine concentration but normal creatine kinase activity in serum. *Clin. Chem.* 42 (1996) 474 - 475

Baum, H., Braun, S., Gerhardt, W., Gilson, G., Hafner, G., Müller- Bardorff, M., Stein, W., Klein, G; Ebert, Ch., Hallermayer K., Katus H.A. Evaluation and clinical performance of a second generation cardiospecific assay for troponin T. *Clin. Chem.* 43 (1997) 1877 - 1884

Bautista, J., Gil-Necija, E., Castilla, J., Chinchon, I., Rafel, E. Dialysis Myopathy. *Acta. Neuropathol.* 61 (1983) 71 - 75

Bernard, R., Corday, E., Eliasch, H. For the ISFC/WHO Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation* 59 (1979) 607 - 609

Bhavsar, P., Dhoot, G., Cumming, D., Butler- Browne, G., Yacoub, M., Barton, P. Developmental expression of troponin I isoforms in fetal human heart. *F. E. B. S.* 292 (1991) 5 - 8

Bhayana, V., Henderson, A.R. Biochemical markers of myocardial damage. *Clin. Biochem.* 28 (1995) 1 - 29

Bodor, G.S., Porter, S., Landt, Y., Ladenson, J.H. Development of monoclonal antibodies for an assay of cardiac troponin-I and preliminary results in suspected cases of myocardial infarction. *Clin. Chem.* 38 (1992) 2203 - 2214

Bodor, G.S., Porterfield, D., Voss, E.M., Smith, St., Apple, F.S. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin. Chem.* 41 (1995) 1710 - 1715

Bodor, G.S., Survant, L., Voss, A.M., Smith, St., Porterfield, D., Apple, F.S. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin. Chem.* 43 (1997) 476 - 484

Bonnefoy, E., Gordon, P., Kirkorian, G., Fatemi, M., Chevalier, P., Touboul, P. Serum cardiac troponin T and ST- segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur. Heart J.* 21 (2000) 832 - 836

Brandt, R.R., Filzmaier, K., Hanrath, P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 87 (2001) 1326 - 1328

Braun, S., Pongratz, D., Bialk, P., Liem, S., Schlotter, B., Vogt, W. Discrepant results for cardiac troponin T and troponin I in chronic myopathy depending on instrument and assay generation. *Clin. Chem.* 42 (1996) 2039 - 2040

Campistol, J.M. Uremic Myopathy. *Kidney Intern.* 62 (2002) 1901 - 1913

Chapelle, J.P., Dubois, B., Bovy, C., Aldenhoff, M.C., Gielen, J., Rorive, G. Comparison of plasma cardiac troponin T and I in chronically hemodialyzed patients in relation to cardiac status and age. *Clin. Chem. Lab. Med.* 40 (2002) 240 - 245

Cohen, I.M., Griffiths, J., Stone, R.A., Leech, T. The creatine kinase profile of a maintenance hemodialysis population: a possible marker of uremic myopathie. *Clin. Nephrol.* 13 (1980) 235 - 238

Collinson, P.O., Stubbs, P.J., Rosalki, S.B. Cardiac troponin T in renal disease. *Clin. Chem.* 41 (1995) 1671 - 1673

Collinson, P.O., Hadcocks, L., Foo, Y., Rosalki, S.B., Stubbs, P.J., Morgan, S.H., O'Donnell, J. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Ann. Clin. Biochem.* 35 (1998) 380 - 386

Craig, C.T., Bastl, C.P., Bistran, B.R., Chesney, R., Coggins, C., Diener-West, M., Fanestil, D.D., Grantham, J., Kunau, R., Luke, R.G., Madison, S.L., Martinez-Maldonado, M., Salick, R. For the Consensus Development Conference Panel: Morbidity and mortality of renal dialysis: An NIH Consensus Conference Statement. *Ann. Intern. Med.* 121 (1994) 62 - 70

Cooper, T.A., Ordahl, C.P. A single cardiac troponin T gene generates embryonic and adult isoforms via developmentally regulated alternate splicing. *J. Biol. Chem.* 260 (1985) 11140 - 11148

DeFilippi, C., Wassermann, S., Rosanio, S., Tiblier, E., Sperger, H., Tocchi, M., Christenson, R., Uretsky, B., Smiley, M., Gold, J., Muniz, H., Badalamenti, J., Herzog, C., Henrich, W. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *J. A. M. A.* 290 (2003) 353 - 359

Del Carlo, C.H., O'Connor, Ch.M. Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 138 (1999) 646 - 653

Diesel, W., Emms, M., Knight, B.K., Noakes, T.D., Swanepoel, C.R., van Zyl, R., Smit, R., Kaschula, R.O.C., Sinclair-Smith, C.C. Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 22 (1993) 677 - 684

Diris, J.H.C., Hackeng, M., Kooman, JP., Pinto, Y.M., Hermens, W.T., van Dieijen-Visser, M.P. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 109 (2004) 23 - 25

Ellis, K., Dreisbach, A.W., Lertora, J.J. Plasma elimination of cardiac troponin I in end-stage renal disease. *South. Med. J.* 94 (2001) 993 - 996

Frankel, W.L., Herold, D.A., Ziegler, T.W., Fitzgerald, R. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am. J. Clin. Pathol.* 106 (1996) 118 - 123

Franz, W.M., Remppis, A., Kandolf, R., Kübler, W., Katus, H.A. Serum troponin T: Diagnostic marker for acute myocarditis. *Clin. Chem.* 42 (1996) 340 - 341

Gerhardt, W., Ljungdahl, L. Troponin T: A sensitive and specific diagnostic and prognostic marker in myocardial damage. *Clin. Chim. Acta.* 272 (1998) 47 - 57

Goicoechea, M., Garca de Vinusea, G., Gamez-Campder, G., Gutierrez, M.J., Blanco, P., Amann, R., Luao, J. Clinical significance of cardiac troponin T levels in chronic kidney disease patients: Predictive value for cardiovascular events. *Am. J. Kid. Dis.* 43 (2004) 846 - 853

Gulati, J., Akella, A.B., Nikolic, A.D., Starc, V., Siri, F. Shifts in contractile regulatory protein subunits troponin T and troponin I in cardiac hypertrophy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 202 (1994) 384 - 390

Gupta, M., Lent, R.W., Kaplan, E.L., Zabriskie, J.B. Serum cardiac troponin I in acute rheumatic fever. *Am. J. Cardiol.* 89 (2002) 779 - 782

Hafner, G., Thome-Kromer, B., Schaube, J., Kupferwasser, I., Ehrental, W., Cummins, P., Prellwitz, W., Michel, G. Cardiac troponins in serum in chronic renal failure. *Clin. Chem.* 40 (1994) 1790 - 1791

Haller, Ch., Zehelein, J., Remppis, A., Müller- Bahrdruff, M., Katus, H.A. Cardiac troponin T in patients with end- stage renal disease: Absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin. Chem.* 44 (1998) 930 - 938

Hällgren, R., Karlsson, F.A., Roxin, L.E., Venge, P. Myoglobin turnover-influence of renal and extrarenal factors. *J. Lab. Clin. Med.* 91 (1978) 246 - 254

Hamm, C., Ravkilde, J., Gerhardt, W., Joergensen, P., Peheim, E., Ljungdahl, L., Goldmann, B., Katus, H. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 327 (1992) 146 - 150

Hamm, C.W., Goldmann, B., Heeschen, C., Kreyman, G., Berger, J., Meinertz, T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N. Engl. J. Med.* 337 (1997) 1648 - 1653

Herold, G. Herzinfarkt. In: „Innere Medizin 1994“, Herold, G. (Hrsg.), Dr. med. Gerd Herold, Köln, 1. Auflage, 1994, 179 - 190

Herold, G. IV. Erkrankungen der Niere. In: „Innere Medizin 1994“, Herold, G. (Hrsg.), Dr. med. Gerd Herold, Köln, 1. Auflage, 1994, 458 - 490

Hung, S.Y. Hung, Y.M., Fang, H.C., Yeh, J.H., Hung, G.C., Wu, C.J., Chou, K.J., Chung, H.M. Cardiac troponin I and creatine kinase isoenzyme MB in patients with intradialytic hypotension. *Blood Purif.* 22 (2004) 338 - 343

Iliou, M.C., Fumeron, C., Benoit, M.O., Tuppin, P., Le Courvoisier, C., Calonge, V.M., Moatti, N., Buisson, C., Jacquot, C. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponin T and I in chronic hemodialysis patients: Chronic Hemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 16 (2001) 1452 - 1458

Imazio, M., Demichelis, B., Cecchi, E., Belli, R., Ghisio, A., Bobbio, M., Trincheri, R. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 42 (2003) 2144 - 2148

Ishii, J., Nomura, M., Okuma, T., Minagawa, T., Naruse, H., Mori, Y., Ishikawa, T., Kurokawa, H., Hirano, T., Kondo, T., Nagamura, Y., Ezaki, K., Hishida, H. Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin T with end-stage renal disease on chronic maintenance dialysis. *Clin. Chim. Acta.* 312 (2001) 69 - 79

Jaffe, A.S., Ritter, C., Meltzer, V., Harter, H., Robert, R. Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J. Lab. Clin. Med.* 104 (1984) 193 - 202

Kaiser, H., Rumpf, K.W., Nordbeck, H., Schrader, J., Spaar, U., Scheler, F., Kreuzer, H. Elevated serum myoglobin in renal failure. *Klin. Wochenschr.* 59 (1981) 247 - 248

Katrakha, A.G., Bereznikova, A.V., Esakova, T.V., Pettersson, K., Lövgren, T., Severina, M.E., Pulkki, K., Vuopio-Pulkki, L.M., Gusev, N.B. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin. Chem.* 43 (1997) 1379 - 1385

Katrukha, A.G., Bereznikova, A.V., Filatov, V.L., Esakova, T.V., Kolosova, O.V., Petterson, K., Lövgren, T., Bulargina, T.V., Trifonov, I.R., Gratsiansky, N.A., Pulkki, K., Voipio-Pulkki, L.M., Gusev, N.B. Degradation of cardiac troponin T: Implication for reliable immunodetection. *Clin. Chem.* 44 (1998) 2433 - 2440

Katrukha, A.G., Bereznikova, A.V., Filatov, V.L., Esakova, T.V. Biochemical factors influencing measurement of cardiac Troponin I in Serum. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37 (1999) 1091 - 1095

Katus, H.A., Remppis, A., Looser, S., Hallermayer, K., Scheffold, T., Kübler, W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for detection of acute myocardial infarction in patients. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 21 (1989) 1349 - 1353

Katus, H.A., Remppis, A., Neumann, F.J., Scheffold, Th., Diederich, K.W., Vinar, G., Noe, A., Netern, G., Kuebler, W. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83 (1991a) 902 - 912

Katus, H.A., Remppis, A., Neumann, F.J., Scheffold, T., Diederich, K.W., Vinar, G. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 67 (1991b) 1360 - 1367

Katus, A.H., Remppis, A., Scheffold, Th., Diederich, K.W., Kuebler, W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release in kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 67 (1991c) 1360 - 1367

Kloosterboer, H.J., Stoker-De Vries, S.A., Homme, F.A. The development of creatine kinase in rat skeletal muscle. *Enzyme* 21 (1976) 448 - 458

Kuhr, L.P., Baum, H.J., Schweigert, R., Hafner, G., Prellwitz, W., Neumeier, D. Evaluation of a rapid, quantitative cardiac troponin I immunoassay. *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* 35 (1997) 399 - 404

La, Vecchia L., Mezzana, G., Zanolla, L., Paccanaro, M., Varotto, L., Bonanno, C., Ometto, R. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J. Heart Lung Transplant.* 19 (2000) 644 - 652

Li, D., Keffer, J., Corry, K., Vazquez, M., Jialal, I. Nonspecific elevations of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin. Biochem.* 28 (1995) 474 - 477

Li, D., Jialal, I., Leffer, J. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin. Chem.* 42 (1996) 114 - 115

Lindahl, B., Venge, P., Wallentin, L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 93 (1996) 1651 - 1657

Lindner, A., Charra, B., Sherrand, D.J., Scribner, B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 290 (1974) 697 - 701

London, G.M., Marchais, S.J., Guerin, A.P., Metivier, F., Pannier, B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: Hemodynamic factors. *Kidney Intern.* 43 (Suppl. 41) (1993) S42 - S49

London, G.M., Parfrey, P.S. Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 4 (1997) 194 - 211

Löwbeer, Ch., Ottosson-Seeberger, A., Gustafsson, S.A., Normann, R., Hultin, J., Gutierrez, A. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14 (1999) 1948 - 1955

Löwbeer, C., Stenvinkel, P., Pecoits-Filho, R., Heimbürger, O., Lindholm, B., Gustafsson, S.A., Seeberger, A. Elevated cardiac troponin T in predialysis patients is associated with inflammation and predicts mortality. *J. Intern. Med.* 253 (2003) 153 - 160

Ma, K.W., Brown, D.C., Steele, B.W., From, A.H.L. Serum creatine kinase MB isoenzyme activity in long-term hemodialysis patients. *Arch. Intern. Med.* 141 (1981) 164 - 166

Mair, J., Morandell, D., Genser, N., Lechleitner, P., Dienstl, F., Puschendorf, B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, kreatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 41 (1995) 1266 - 1272

Mallamaci, F., Zoccali, C., Parlongo, S., Tripepi, G., Benedetto, F.A., Cutrupi, S., Bonanno, G., Fatuzzo, P., Rapisarda, F., Seminara, G., Stancanelli, B., Bellanuova, I., Cataliotti, A., Malatino, L.S. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kid. Dis.* 40 (2002a) 68 - 75

Mallamaci, F., Zoccali, C., Parlongo, S., Tripepi, G., Benedetto, F.A., Cutrupi, S., Bonanno, G., Fatuzzo, P., Rapisarda, F., Seminara, G., Stancanelli, B., Bellanuova, I., Cataliotti, A., Malatino, L.S. Diagnostic value of troponin T for alterations in left ventricular mass and function in dialysis patients. *Kidney Intern.* 62 (2002b) 1884 - 1890

Mandelbaum, A., Zeier, M., Ritz, E. Diastolische Dysfunktion bei niereninsuffizienten Patienten. In: „Hochdruck und Niere“, Schulz, W., Mann, J. (Hrsg.), Dusti Verlag Dr. Karl Feistle, München Deisenhofen, 1994, 1. Auflage, 107 - 113

Mar, J.H., Iannello, R.C., Ordahl, C.P. Cardiac troponin T gene expression in muscle. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 46 (1992) 237 - 249

McLaurin, M., Apple, F.S., Voss, A.M., Herzog, C.A., Sharkey, S.W. Cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: Evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin. Chem.* 43 (1997) 976 - 982

Mettang, T., Kuhlmann, U. Kardiovaskuläre Erkrankungen. In: „Nephrologie“, Kuhlmann, U., Walb, D., Luft, F.C., (Hrsg.), Georg Thieme Verlagsges., Stuttgart-New York, 1998, 3. Auflage, 261 - 264

Missov, E., Mair, J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: Cardiac troponin T. *Am. Heart J.* 138 (1999) 95 - 99

Müller-Bardorf, M., Hallermayer, K., Schröder, A., Ebert, Ch., Borgya, A., Gerhardt, W., Remppis, A., Zehelein, J., Katus, H.A. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: Assay development and analytical and clinical validation. *Clin. Chem.* 43 (1997) 458 - 466

Müller-Bardorff, M., Weidtmann, B., Giannitsis, E., Volkhardt, K., Katus, H.A. Release of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin. Chem.* 48 (2002) 673 - 675

Musso, P., Cox, I., Vidano, E., Zambon, D., Panteghini, M. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: Prevalence and clinical significance. *Clin. Biochem.* 32 (1999) 125 - 130

Nanji, A.A. Serum creatine kinase isoenzymes: A review. *Muscle Nerve* 6 (1983) 83 - 90

Narula, J., Haider, N., Virmani, R., DiSalvo, T.G., Kolodgie, F.D., Hajjar, R.J., Schmidt, U., Semigran, M.J., Dec, G.W., Khaw, B. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 335 (1996) 1182 - 1189

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., Kajstura, J., Cheng, W., Nitahara, J.A., Quaini, E., Di Loreto, C., Beltrami, C.A., Krajewski, S., Reed, J.C., Anversa, P. Apoptosis in the failing human heart. *N. Engl. J. Med.* 336 (1997) 1131 - 1141

Ooi, D., Veinot, J.P., Wells, G.A., House, A.A. Increased mortality in hemodialyzed patients with elevated serum troponin T: A one-year outcome study. *Clin. Biochem.* 32 (1999) 647 - 652

Panteghini, M., Cuccia, C., Pagani, F., Turla, C., Sonetti, G., Bovini, E. Coronary angiographic findings in patients with clinical unstable angina according to cardiac troponin I and T concentrations in serum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 126 (2002) 448 - 451

Parfrey, P., Harnett, J., Griffiths, S., Gault, H., Barre, P., Guttmann, R. Low-output left ventricular failure in end-stage renal disease. *Am. J. Nephrol.* 7 (1987) 184 - 191

Parfrey, P., Harnett, J.D., Griffiths, S.M., Taylor, R., Hand, J., King, A., Barre, P.E. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 55 (1990) 144 - 120

Parmacek, M.S., Leiden, J.M. Structure., function and regulation of troponin C. *Circulation* 84 (1991) 991 - 1003

Pateron, D., Beyne, P., Laperche, T., Logeard, D., Lefilliatre, P., Sogni, P., Moreau, R., Langlet, P., Elman, A., Bernuau, J., Valla, D., Erlinger, S., Lebrec, D. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Cardiology* 29 (1999) 640 - 643

Peetz, D., Schütt, S., Sucke, B., Fladum, A., Wandel, E., Hafner, G., Lackner, K.J. Prognostic value of troponin T, troponin I and CK-MB mass in patients with chronic renal failure. *Med. Klin.* 98 (2003) 188 - 192

Porter, G., Norton, T., Bennet, W. Troponin T, a predictor of death in chronic hemodialyses patients. *Eur. Heart J.* 19 (Suppl. N) (1998) N34 - N37

Puschendorf, B., Mair, J. Kardiale Diagnostik. In: „Labor und Diagnose“, Thomas, L., (Hrsg.), Medizinische Verlagsges., Marburg/Lahn, 1998, 5. Auflage, 103 - 122

Raine, A.E.G., Margreiter, R., Brunner, F.P., Ehrich, J.H.H., Geerlings, W., Landais, P., Loirat, C., Mallick, N.P., Selwood, N.H., Tufveson, G., Valderrabano, F. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol. Dial. Transplant. Suppl.* 2 (1992) 7 - 35

Reinhardt, E., Krick, G. Verfahrenstechnische Aspekte. In: „Blutreinigungsverfahren: Klinik und Theorie“, Franz, H.E., Hörl, W.H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlagsges., Stuttgart-New York, 1997, 5. Auflage, 20 - 41

Ricchiutti, V., Zhang, J., Apple, F.S. Cardiac troponin I and T alterations in hearts with severe left ventricular remodeling. *Clin. Chem.* 43 (1997) 990 - 995

Ricchiutti, V., Voss, E.M., Ney, A., Odland, M., Naderson, P.A.W., Apple, F.S. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive res-

ults by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. Clin. Chem. 44 (1998) 1919 - 1924

Ricchiutti, V., Apple, F.S. RNA Expression of cardiac troponin T Isoforms in diseased human skeletal muscle. Clin. Chem. 45 (1999) 2129 - 2135

Roberts, R. Myoglobinemia as index to myocardial infarction. Ann. Intern. Med. 87 (1977) 788 - 789

Roongsritong, C., Warraich, I., Bradley, C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: Incidence and clinical significance. Chest 125 (2004) 1877 - 1884

Ropollo, L.P., Fitzgerald, R., Dillow, J., Ziegler, T., Mitchell, R., Maisel, A. A Comparison of Troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialyses at a veteran's hospital: A pilot study. J. Am. Coll. Cardiol. 34 (1999) 448 - 454

Rostand, S.G., Kirk, K.A., Rutsky, E.A. Dialysis-associated ischemic heart disease: Insight from coronary angiography. Kidney Intern. 25 (1984) 653 - 659

Saggini, L., Gorza, L., Ausoni, S., Schiaffino, S. Troponin I switching in the developing heart. J. Biol. Chem. 264 (1989) 16299 - 16302

Schindler, R., Frei, U. Kardiovaskuläres System und Niere. In: „Klinische Nephrologie“, Koch, KM. (Hrsg.), Urban und Fischer Verlagsges., München-Jena, 2000, 1. Auflage, 850 - 859

Schlüter, T., Baum, H.J., Plewan, A., Neumeier, D. Effects of implantable cardioverter defibrillator implantation and shock application on biochemical markers of myocardial damage. Clin. Chem. 47 (2001) 459 - 463

Setsuta, K., Seino, Y., Takahashi, N., Ogawa, T., Sasaki, K., Harada, A., Takano, T., Kishida, H., Hayakawa, H. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. Am. J. Cardiol. 84 (1999) 608 - 611

Silbernagel, S., Despopoulos, A. Bau und Funktion des Skelettmuskels I. In: „Taschenatlas der Physiologie“, Silbernagel S. und Despopoulos A. (Hrsg.), Georg Thieme Verlagsges., Stuttgart-New York, 1991, 4. Auflage, 34

Slaughter, M.R., McKinnon, R.R., Madra, S., Jones, A.E., Bartlett, A., Mitchell, I.D., Bugelski, P.J., O'Brien, P.J. Myocardial cTnT immunoassay as an early discriminator of physiological mechanisms of cardiac hypertrophy. Clin. Chem. 44 (S6) (1998) A106

Smith, S.C., Ladenson, J.H., Mason, J.W., Jaffe, A.S. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Circulation 95 (1997) 163 - 168

Soffer, O., Fellner, SK., Rush, R. Creatine phosphokinase in long-term dialysis patients. Arch. Intern. Med. 141 (1981) 181 - 183

Solaro, R.J., Moir, A.J.G., Perry, S.V. Phosphorylation of troponin I and the inotropic effect of adrenaline in the perfused rabbit heart. Nature 262 (1976) 615 - 616

Somer, H., Dubowitz, V., Donner, M. Creatine kinase isoenzymes in neuromuscular diseases. J. Neurol. Sci. 29 (1976) 129 – 136

Stein, G. Hochdruck, Endorganschädigung und Dialyse. In: „Dialyse 1994“, Franz, H.E., Baldamus, C.A. (Hrsg), Wissenschaftliche Verlagsges., Stuttgart, 1. Auflage, 1995, 29-38

Tarakcioglu, M., Erbagci, A., Cekman, M., Usalan, C., Cicek, H., Ozaslan, J., Camci, C. Acute effect of hemodialyses on serum markers of myocardial damage. Int. J. Clin. Pract. 56 (2002) 328 - 332

Toyota, N., Shimada, Y. Differentiation of troponin in cardiac and skeletal muscles in chicken embryos as studied by immunofluorescence microscopy. J. Cell. Biol. 91 (1981) 497 - 504

Tun, A., Khan, I.A., Win, M.T., Hussain, A., Hia, T.A., Wattanasuwan, N., Vasavada, B.C., Sacchi, T.J. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase- MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. Cardiology 90 (1998) 280 - 285

Tzvetanova, E. Creatine kinase isoenzymes in muscle tissue of patients with neuromuscular diseases and human fetuses. *Enzyme* 12 (1971) 279 - 288

Vuori, J., Huttunen, K., Vuotikka, P., Väänänen, H.K. The use of myoglobin/carbonic anhydrase III ratio as a marker for myocardial damage in patients with renal failure. *Clin. Chim. Acta.* 265 (1997) 33 - 40

Wakabayashi, Y., Kikuno, T., Ohwada, T., Kikawada, R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med.* 20 (1994) 109 - 112

Wessels, S., Amann, K., Törnig, J., Ritz, E. Cardiovascular structural changes in uremia: Implications for cardiovascular function. *Sem. Dial.* 12 (1999) 288 - 292

Wilkinson, J.M., Grand, R.J.A. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature* 271 (1978) 31 - 35

Willging, St., Keller, F., Steinbach, G. Specificity of cardiac troponins I and T in renal disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 36 (1998) 87 - 92

Wolf, S., Risler, T. Kardiale Komplikationen bei terminaler Niereninsuffizienz. In: „Blutreinigungsverfahren: Klinik und Theorie“, Franz, H.E., Hörl, W.H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlagsges., Stuttgart-New York, 1997, 5. Auflage, 233 - 243

Wu, A.H.B., Valdes, R., Apple, F.S., Gornet, T., Stone, M.A., Mayfield-Stoke, S.T., Ingersoll-Stroubo, A.M., Wiler, B. Cardiac troponin T immunoassay for diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 40 (1994) 900 - 907

Wu, A.H.B., Feng, Y.J., Contois, J.H. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with chest pain. *Clin. Chem.* 42 (1996) 651 - 652

Wu, A.H.B., Feng, Y.J., Roper, L., Herbert, K., Schweizer, R. Cardiac troponins T and I before and after renal transplantation. *Clin. Chem.* 43 (1997) 411 - 412

Wu, A.H.B., Feng, Y.J. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndroms. *Eur. Heart J.* 19 (Suppl. N) (1998a) N25 - N29

Wu, A.H.B., Feng, Y.J., Moore, R., Apple, F.S., McPherson, P.H., Buechler, K.F., Bodor, G. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. *Clin. Chem.* 44 (1998b) 1198 - 1208

Wu, A.H.B., Ford, L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: Ischemia or necrosis? *Clin. Chim. Acta* 284 (1999) 161 - 174

Ziebig, R., Lun, A., Hoher, B., Priem, F., Altermann, C., Asmus, G., Kern, H., Krause, R., Lorenz, B., Möbes, R., Sinha, P. Renal elimination of troponin T and troponin I. *Clin. Chem.* 49 (2003) 1191 - 1193

Zot, A S., Potter, J D. Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. *Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* 16 (1987) 535 - 559

Anhang A

Tabellen und Abbildungen bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Tab A1. Dialysepflichtige NI: Wertevergleich der beiden Gruppen (Werte vor Dialyse)

Parameter	Gruppe 1 Median	MW	SD	Gruppe 2 Median	MW	SD	Vergleich MWU
Kreatinin (mg/dl)	12,6	12,1	1,9934	10,0	9,5	1,6655	<0,0001
Harnstoff (mg/dl)	66,3	66,5	12,4752	62,1	60,7	12,6382	0,0685
Harnsäure (mg/dl)	7,0	7,3	0,9027	6,8	6,8	1,1885	0,1866
CK-Akt. (U/l)	19,2	24,6	20,3625	13,4	13,7	8,8637	0,0241
CK-MB-Konz. (µg/l)	1,5	2,2	2,4604	1,8	2,3	2,0352	0,2645
cTnT Elisa (µg/l)							
uNW*: <0,01	0,02	0,09	0,1633	0,05	0,13	0,1650	0,0162
<0,04	0,06	0,16	0,3099	0,12	0,18	0,2300	0,0080
cTnT Enzymun (µg/l)	0,02	0,05	0,1090	0,04	0,07	0,0885	0,0178
cTnT Elec (µg/l)	0,026	0,068	0,1577	0,045	0,082	0,0907	0,0050
Myoglobin (µg/l)	151,4	166,6	73,0253	124,7	133	42,8651	0,1027
cTnI (µg/l)	0,18	0,21	0,1544	0,15	0,21	0,1874	0,6816

uNW*: untere Nachweisgrenze

Tab. A2. Dialysepflichtige NI: MW, Median, SD der kardialen Troponine, der CK-MB-Konzentration und der CK-Aktivität eines jeden Abnahmezeitpunktes vor Dialyse

Parameter	Abnahme	Gruppe 1 Median in µg/l	Mittelwert in µg/l	SD	Gruppe 2 Median in µg/l	Mittelwert in µg/l	SD	Vergleich MWU
cTnT Enzymun	1.	0,03	0,06	0,0965	0,05	0,08	0,0825	0,0683
	2.	0,03	0,06	0,1090	0,05	0,08	0,0839	0,0623
	3.	<0,01	0,03	0,0669	0,01	0,05	0,0921	0,0441
	4.	0,01	0,03	0,0484	0,03	0,06	0,1060	0,0156
	5.	0,02	0,10	0,3739	0,04	0,07	0,1019	0,0205
cTnT Elec	1.	0,032	0,056	0,1012	0,057	0,070	0,0528	0,0253
	2.	0,020	0,047	0,1017	0,057	0,077	0,0776	0,0168
	3.	0,022	0,039	0,0757	0,039	0,068	0,0842	0,0285
	4.	0,021	0,031	0,0387	0,041	0,102	0,1756	0,0269
	5.	0,028	0,113	0,3986	0,047	0,073	0,0846	0,0640
cTnT Elisa	1.	<0,01	0,08	0,1643	0,04	0,12	0,1655	0,1278
	2.	0,01	0,07	0,1470	0,03	0,09	0,1351	0,4599
	3.	<0,01	0,06	0,1321	0,02	0,12	0,2111	0,0499
	4. uNW <0,04µg/l	0,06	0,16	0,3099	0,12	0,18	0,2300	0,0080
cTnI	1.	0,3	0,30	0,2605	0,2	0,31	0,3292	0,7206
	2.	0,1	0,13	0,1818	0,1	0,20	0,1951	0,2184
	3.	0,25	0,23	0,1874	0,1	0,19	0,2155	0,2859
	4.	0,3	0,28	0,2171	0,2	0,23	0,2144	0,3434
	5.	0	0,08	0,2019	0,05	0,14	0,1878	0,0994
CK-MB-Konz.	1.	0,7	1,2	0,1674	1,2	1,7	1,9340	0,0739
	2.	0,6	1,1	1,9398	0,8	1,5	2,1272	0,1580
	3.	1,7	2,2	1,8260	2,2	2,7	2,0114	0,2493
	4.	1,2	1,9	1,6547	1,9	2,4	2,4246	0,1107
	5.	2,0	4,1	8,5614	2,7	2,9	2,8532	0,9280
	Abnahme	Median in U/l	Mittelwert in U/l	SD	Median in U/l	Mittelwert in U/l	SD	MWU
CK-Akt.	1.	19	28,7	24,4337	13	17,3	14,4956	0,0624
	2.	23	27,4	23,9651	15	15,3	11,2455	0,0379
	3.	22	23,3	17,1953	<8	11,8	11,2745	0,0033
	4.	16	22,5	23,5596	<8	9,4	7,0890	0,0101
	5.	14	21	24,7331	13	15	12,8031	0,6196

Tab. A3. Dialysepflichtige NI: Tabelle der Mediane und Mittelwerte in Bezug auf die Ursachen der Niereninsuffizienz

Ursache der NI	cTnT Enzymun		cTnT Elec		cTnT Elisa uNW: <0,01µg/l		cTnI		CK-MB	
	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)
GN	0,02 (<0,01- 2,07)	0,09 (0,1453)	0,028 (<0,001- 2,17)	0,103 (0,1903)	0,03 (<0,01- 0,82)	0,13 (0,2071)	0,18 (0,0- 1,0)	0,19 (0,1236)	2,2 (0,0- 13,7)	3,2 (3,1454)
TIN	0,02 (<0,01- 0,21)	0,04 (0,0506)	0,039 (<0,001- 0,205)	0,056 (0,0461)	0,05 (<0,01- 0,4)	0,1 (0,1186)	0,1 (0,0- 0,8)	0,15 (0,1373)	1,6 (0,0- 6,0)	1,6 (0,8268)
PN	0,05 (<0,01- 0,39)	0,08 (0,0619)	0,059 (0,037-0,741)	0,123 (0,1071)	0,06 (0,01- 0,9)	0,18 (0,2372)	0,03 (0,0- 0,5)	0,11 (0,1155)	1,6 (0,1- 7,3)	2,1 (1,1557)
PC	0,03 (<0,01- 0,08)	0,03 (0,0198)	0,028 (<0,001- 0,102)	0,038 (0,0328)	0,1 (<0,01- 0,38)	0,07 (0,0429)	0,11 (0,0- 1,2)	0,21 (0,2154)	1,6 (0,0- 6,6)	1,6 (0,8379)
DN	0,04 (<0,01- 0,16)	0,05 (0,0421)	0,036 (0,13- 0,179)	0,066 (0,0519)	0,04 (<0,01- 0,67)	0,1 (0,1060)	0,22 (0,0- 1,1)	0,29 (0,1915)	1,8 (0,0- 4,9)	1,8 (0,7732)
Sonst.	0,02 (<0,01- 0,13)	0,03 (0,0330)	0,026 (<0,001- 0,109)	0,028 (0,0340)	0,02 (<0,01- 0,22)	0,06 (0,0578)	0,24 (0,0- 0,9)	0,29 (0,1858)	0,9 (0,0- 7,1)	1,4 (1,5055)

Tab. A4. Dialysepflichtige NI: Verläufe kardialer Troponine und der CK-MB-Konzentration und klinische Daten einiger Patienten der Gruppe 1 (alle Werte vor und nach Dialyse; unter cTnT Elec sind neben der Anzahl der pathologischen Werte auch die Anzahl der gemessenen Proben angegeben)

Pati- ent	Ur- sa- chen	path.cTnT Enzymun		path.cTnT Elec		path.cTnT Elisa		path.cTnI		path. CK-MB		klinische Daten
		Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl (von x Pro- ben)	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	
D6	S	0	<0,01 (<0,01)	0 (von 8)	<0,001 (<0,001-0,015)	0	<0,01 (<0,01- 0,05)	3	0,0 (0,0 - 0,7)	0	0,3 (0,0-1,0)	
D14	PC	0	0,08 (0,04-0,1)	3 (von 7)	0,089 (0,68 - 0,127)	4	0,15 (0,09 - 0,18)	0	0,0 0,0-0,2	0	2,0 (1,4-2,6)	6, 10,
D28	GN	0	<0,01 (<0,01- 0,04)	0 (von 9)	<0,001 (<0,001- 0,05)	0	<0,01 (<0,01- <0,04)	0	0,0 (0,0- 0,3)	1	1,1 (0,0- 5,0)	path. CK-Werte, 6,
D32	GN	0	0,04 (0,01- 0,07)	0 (von 10)	0,053 (0,034- 0,075)	0	0,04 (<0,01- 0,08)	1	0,0 (0,0- 0,5)	1	1,2 (0,3- 48)	MI °I
D34	GN	2	0,09 (0,08- 0,12)	1 (von 4)	0,096 (0,069- 0,123)	8	0,41 (0,26 - 0,97)	2	0,5 (0,0 - 0,6)	7	6,2 (4,6- 6,4)	path. CK-Werte, 9,
D38	PC	0	0,05 (0,03- 0,07)	2 (von 9)	0,085 (0,065 - 0,135)	5	0,12 (0,08 - 0,2)	0	0,0 (0,0- 0,3)	0	0,9 (0,4- 2,8)	6, 10
D41	GN	0	0,02 (0,01- 0,03)	0 (von 9)	0,030 (0,02- 0,047)	0	0,05 (<0,01- 0,07)	0	0,15 (0,0- 0,3)	0	1,0 (0,2- 3,6)	instabile AP, bei KHK, 10,
D42	S	0	0,01 (0,0- 0,04)	0 (von 7)	0,023 (<0,001- 0,038)	0	0,01 (<0,01- 0,04)	3	0,1 (0,0 - 0,8)	0	0,2 (0,0- 1,2)	6, 10,
D42*		0	0,01					0	0,0	0	2,8	vor Nierentranspl. nach Nieren- transpl.
D43	GN	9	0,12 (0,1 - 2,07)	7 (von 7)	0,195 (0,122 - 2,17)	6	0,23 (0,07 - 0,3)	2	0,1 (0,0 -1,0)	2	3,2 (2,1- 4,9)	Endokarditis, Tod
D44	GN	0	0,02 (<0,01- 0,03)	0 (von 10)	0,025 (<0,001- 0,045)	0	0,03 (<0,01- 0,09)	1	0,0 (0,0- 0,4)	0	1,2 (0,7- 1,5)	vor Nierentranspl.
D44*		0	0,01	0	<0,001			0	0,0	0	4	nach Nieren- transpl.
D50	GN	0	0,03 (0,01- 0,08)	0 (von 8)	0,024 (<0,001- 0,066)	8	0,60 (0,15 - 2,84)	1	0,0 (0,0- 0,4)	1	2,0 (1,6- 6,4)	6, 10
D52	PC	0	<0,01 (<0,01- 0,02)	0 (von 9)	<0,001 (<0,001- 0,014)	0	<0,01 (<0,01-<0,04)	4	0,3 (0,0- 0,8)	1	0,4 (0,0- 5,6)	
D57	GN	0	<0,01 (<0,01- 0,01)	0 (von 8)	<0,001 (<0,001- 0,021)	0	<0,01 (<0,01- 0,05)	0	0,0 (0,0- 0,3)	0	0,5 (0,0- 3,1)	vor Nierentranspl.

Pati- ent	Ur- sa- chen	path.cTnT Enzymun		path.cTnT Elec		path.cTnT Elisa		path.cTnI		path. CK-MB		klinische Daten
		Anzahl	Median (Be- reich) in µg/l	Anzahl (von x Pro- ben)	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Be- reich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	
D61	GN	10	0,53 (0,14 - 0,8)	9 (von 9)	0,507 (0,159 - 0,680)	8	0,64 (0,41- 1,02)	0	0,0 (0,0- 0,2)	7	5,6 (3,2-10,5)	10
D67	DN	0	0,02 (<0,01- 0,07)	0 (von 8)	0,034 (0,022- 0,048)	0	0,01 (<0,01- 0,06)	5	0,3 (0,2 - 1,1)	0	0,5 (0,0- 3,4)	ASD, 10, 11
D68	GN	0	0,02 (<0,01- 0,03)	0 (von 4)	0,028 (0,011- 0,031)	0	<0,01 (<0,01- 0,04)	1	0,0 (0,0- 0,4)	1	1,0 (0,6- 5,0)	vor Nierentrans- pl., 10,
D68*		0	0,01 (<0,01- 0,01)	0 (von 2)	0,006 (<0,001- 0,011)	0	0,05	0	0,2 (0- 0,3)	0	1,3 (1,1- 1,4)	nach Nieren- transpl.
D73	GN	8	0,22 (0,08 - 0,28)	7 (von 8)	0,185 (0,098- 0,268)	7	0,23 (0,1- 0,66)	1	0,1 (0,0- 0,6)	0	3,4 (2,0- 4,4)	6, 10,
D83	S	1	0,04 (0,02- 0,11)	0 (von 9)	0,05 (0,029- 0,107)	6	0,13 (0,07 - 0,18)	1	0,1 (0,0- 0,4)	1	1,9 (0,5- 7,1)	6, 10,

Erläuterungen zu den Tabellen A4 und A5:

*) nach Nierentransplantation

S, sonstige Ursachen

Klinische Daten: 1, Z.n. Myokardinfarkt; 2, Angina Pectoris (stabil); 3, ERBST im EKG; 4, kardiale Dyskinesien, Hypokinesie, Akinesie; 5, Herzinsuffizienz; 6, linksventrikuläre konzentrische Hypertrophie; 7, linksventrikuläre dilatative Hypertrophie; 8, KHK bzw. V. a. KHK; 9, Kardiomyopathie; 10, arterielle Hypertonie; 11, Diabetes; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; SM, Herzschrittmacher; MI, Mitralinsuffizienz; AI, Aorteninsuffizienz; AS, Aortenstenose; kAV, kombiniertes Aortenvitium, Aorteninsuffizienz und Aortenstenose; ASD, Vorhofseptumdefekt

Tab. A5. Dialysepflichtige NI: Verläufe kardialer Troponine und der CK-MB-Konzentration und klinische Daten einiger Patienten der Gruppe 2 (alle Werte vor und nach Dialyse; unter cTnT Elec sind neben der Anzahl der pathologischen Werte auch die Anzahl der gemessenen Proben angegeben)

Pati- ent	Ursa- chen	path. cTnT En- zymun		path. cTnT Elec		path. cTnT Eli- sa		path. cTnI		path. CK-MB		klinische Daten
		Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl (von x Proben)	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	
D15	TIN	9	0,2 (0,09 - 0,22)	8 (von 8)	0,189 (0,121 - 0,263)	8	0,26 (0,15 - 0,4)	4	0,3 (0,0 - 0,8)	0	1,6 (0,6- 2,4)	5, 7, 8, 10, SM, MI °II
D23	PC	0	0,05 (0,02- 0,07)	0 (von 8)	0,05 (0,015- 0,072)	6	0,12 (0,02 - 0,35)	5	0,4 (0,0 - 1,2)	1	2,1 (1,4- 6,6)	3, 6, 8, 10,
D26	S	1	0,04 (<0,01- 0,19)	0 (von 8)	0,041 (0,017- 0,081)	6	0,15 (0,08 - 0,25)	0	0,0 (0,0- 0,3)	0	1,1 (0,3- 1,4)	2, 3, 6, 8, 10,
D33	GN	1	0,05 (0,03- 0,11)	1 (von 7)	0,071 (0,023- 0,127)	2	0,05 (<0,01- 0,15)	3	0,1 (0,0 - 0,5)	1	1,4 (0,0- 6,0)	2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, AS °III, Dyspnoe, Tod
D35	PN	7	0,14 (0,07- 0,2)	8 (von 8)	0,148 (0,127 - 0,214)	6	0,14 (0,08 - 0,25)	2	0,0 (0,0 - 0,5)	0	1,6 (0,7- 3,7)	1, 3, 6, 8, 11
D40	DN	5	0,11 (0,06- 0,17)	8 (von 8)	0,189 (0,114 - 0,242)	8	0,37 (0,19 - 0,67)	4	0,2 (0,0 - 0,8)	1	3,4 (2,2- 4,9)	3, 6, 8, 10,11,
D45	GN	10	0,465 (0,38- 0,82)	6 (von 6)	0,4295 (0,323 - 0,588)	8	0,72 (0,44 - 0,98)	5	0,4 (0,0- 0,9)	10	9,6 (6,7- 13,7)	3, 6, 8, 9, 10, Dyspnoe, COPD
D56	PN	9	0,17 (0,10- 0,41)	9 (von 9)	0,231 (0,118 - 0,996)	8	0,68 (0,2 - 1,44)	2	0,1 (0,0 - 0,5)	3	3,0 (1,8- 7,3)	1, 6, 8, 10, MI °I, Tod
D59	TIN	2	0,05 (0,03- 0,13)	2 (von 10)	0,066 (0,04 - 0,148)	8	0,4 (0,34 - 0,6)	0	0,0 (0,0- 0,1)	0	1,8 (0,3- 3,4)	2, 6, 8, 9, 10,
D64	DN	9	0,13 (0,08- 0,18)	8 (von 8)	0,157 (0,109 - 0,248)	6	0,17 (0,08 - 0,32)	1	0,0 (0,0- 0,4)	0	1,5 (0,9- 4,4)	1, 2, 3, 4, 8, 10, 11, Tod
D71	S	6	0,13 (0,08- 0,15)	2 (von 5)	0,109 (0,09 - 0,154)	8	0,16 (0,13 - 0,22)	1	0,1 (0,0- 0,5)	4	4,8 (3,1- 5,9)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, Dyspnoe, Tod
D72	TIN	0	0,02 (<0,01- 0,04)	0 (von 7)	0,038 (0,029- 0,061)	4	0,08 (<0,01 - 0,35)	0	0,0 (0,0- 0,1)	0	2,9 (1,8- 4,7)	1, 2, 4, 8, 9, 10, insta- bile AP, kAV
D79	S	0	0,06 (0,01- 0,07)	0 (von 7)	0,052 (0,037- 0,065)	2	0,02 (<0,01- 0,11)	5	0,3 (0,0 - 0,9)	0	1,1 (0,6- 1,7)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, Dyspnoe
D81	DN	4	0,1 (0,07- 0,2)	4 (von 7)	0,120 (0,074 - 0,144)	7	0,19 (0,09- 0,66)	4	0,2 (0,0 - 0,6)	0	1,9 (1,3- 3,2)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, Dyspnoe, MI°I

Erläuterungen siehe Tabelle A4

Abb. A1.

Anzahl der pathologischen Werte kardialer Troponine pro Dialysemembran (vor Dialyse)

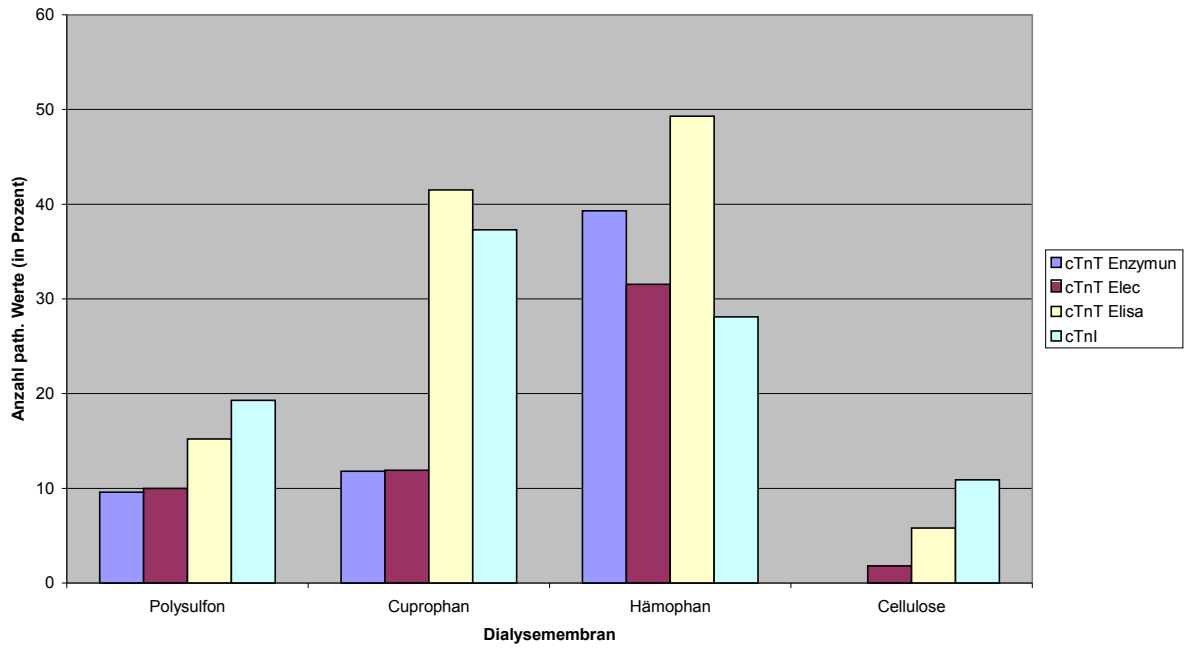


Abb. A2.

Anzahl der pathologischen Werte kardialer Troponine pro Dialysemembran (nach Dialyse)

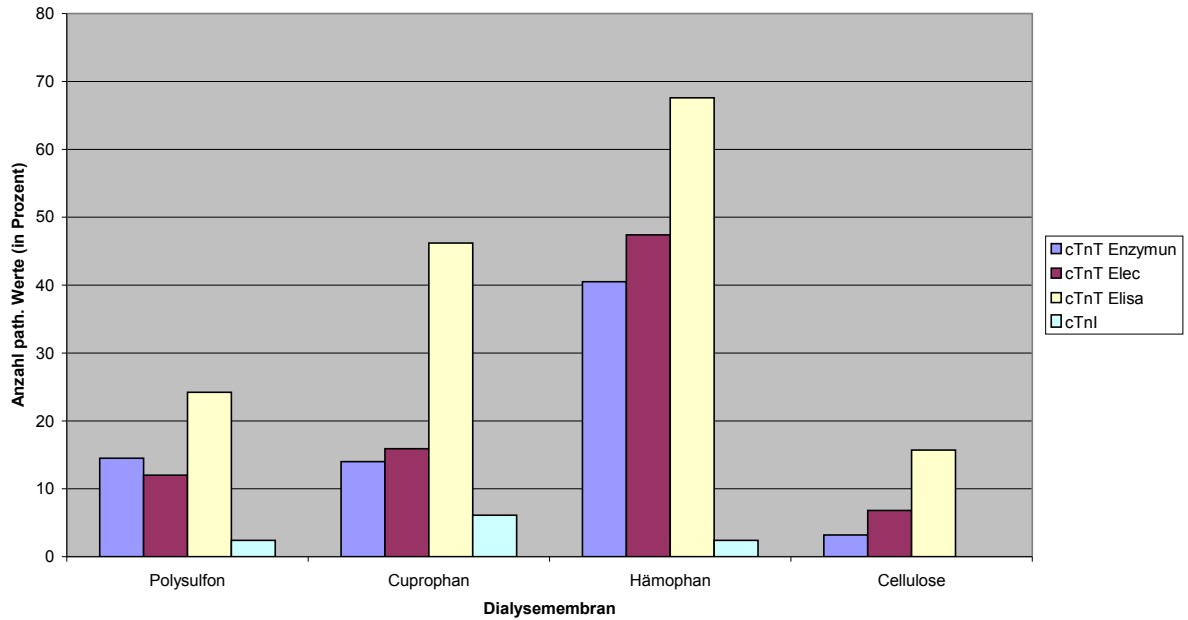


Abb. A3.

Anzahl der erhöhten Werte kardialer Troponine und der CK-MB-Konzentration pro Patient in der Gruppe 1 (vor und nach Dialyse)

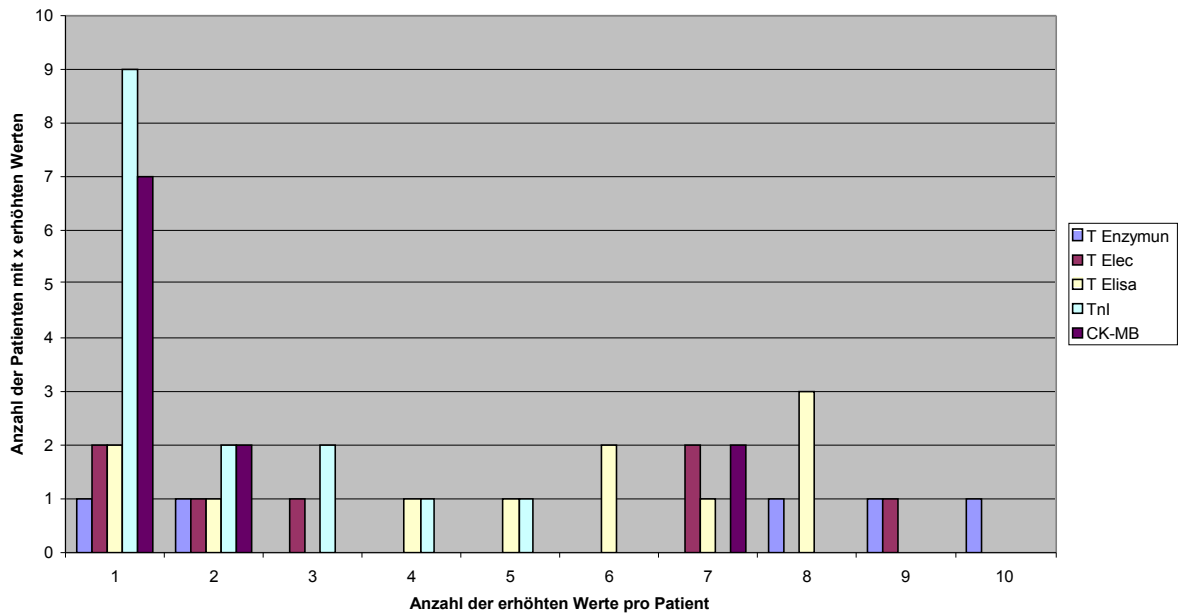


Abb. A4.

Anzahl der erhöhten Werte kardialer Troponine und der CK-MB-Konzentration pro Patient in der Gruppe 2 (vor und nach Dialyse)

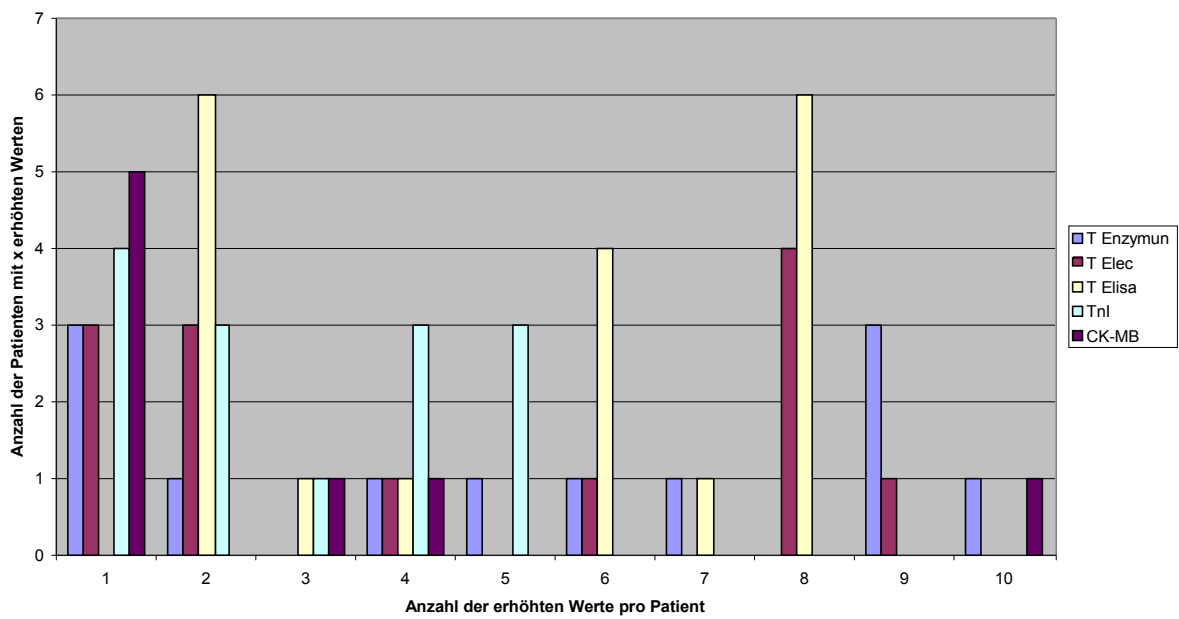


Abb. A5.

Patienten mit mindestens einem erhöhten Wert der kardialen Troponine und der CK-MB-Konzentration bezogen auf die Ursachen der NI (in Prozent)

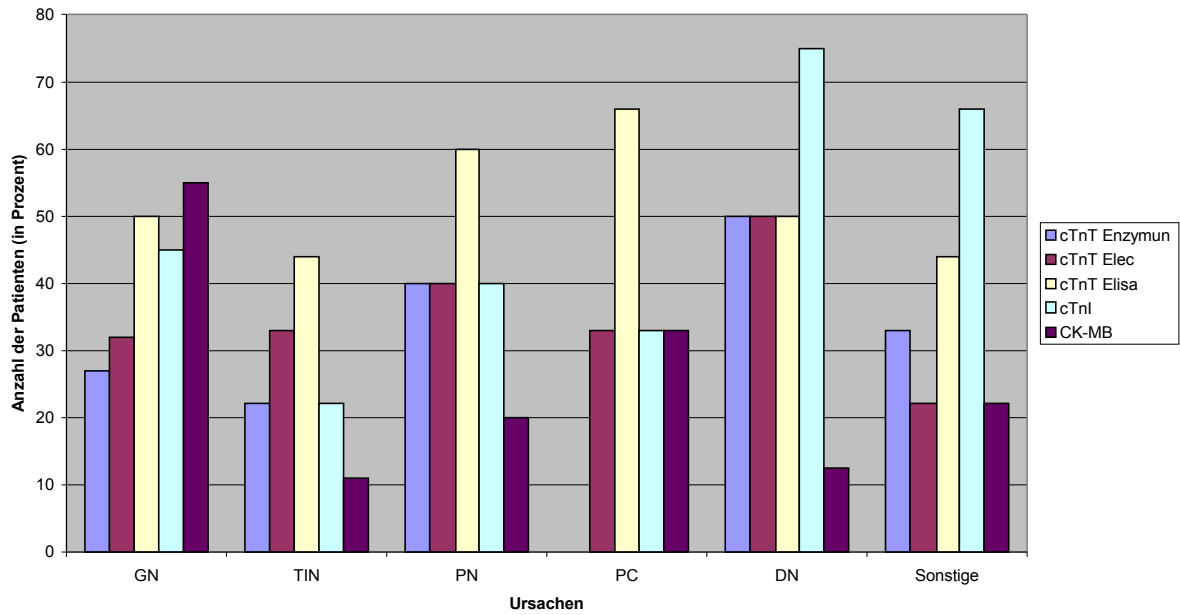


Abb. A6

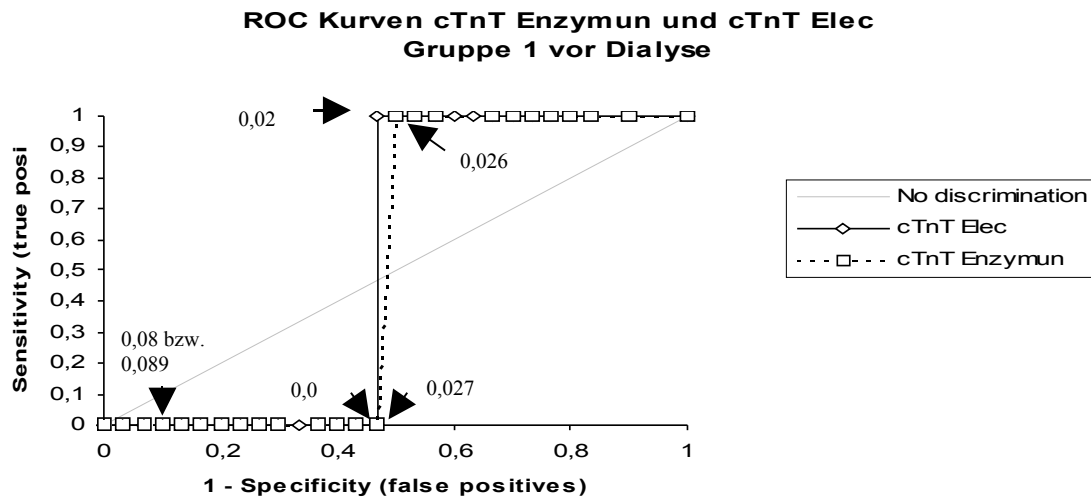


Abb. A7

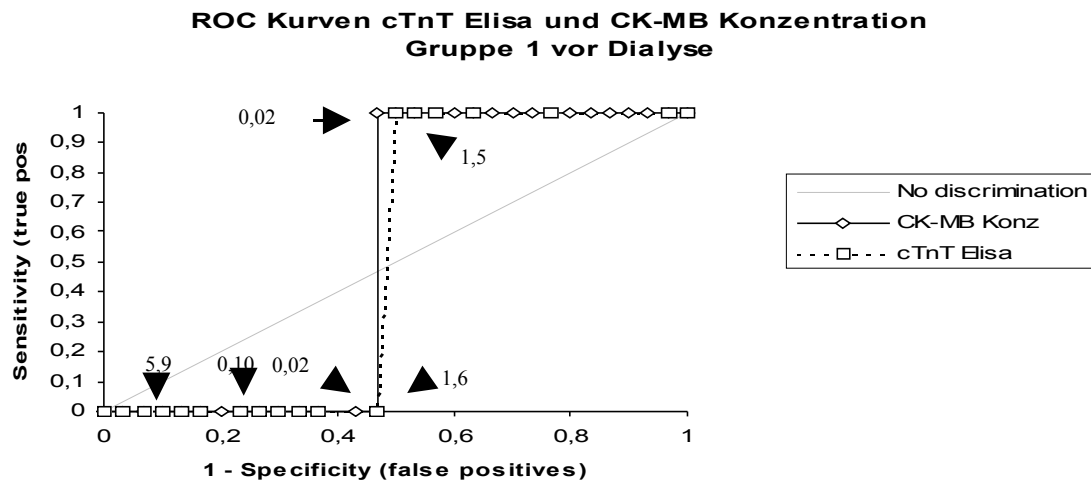


Abb. A8

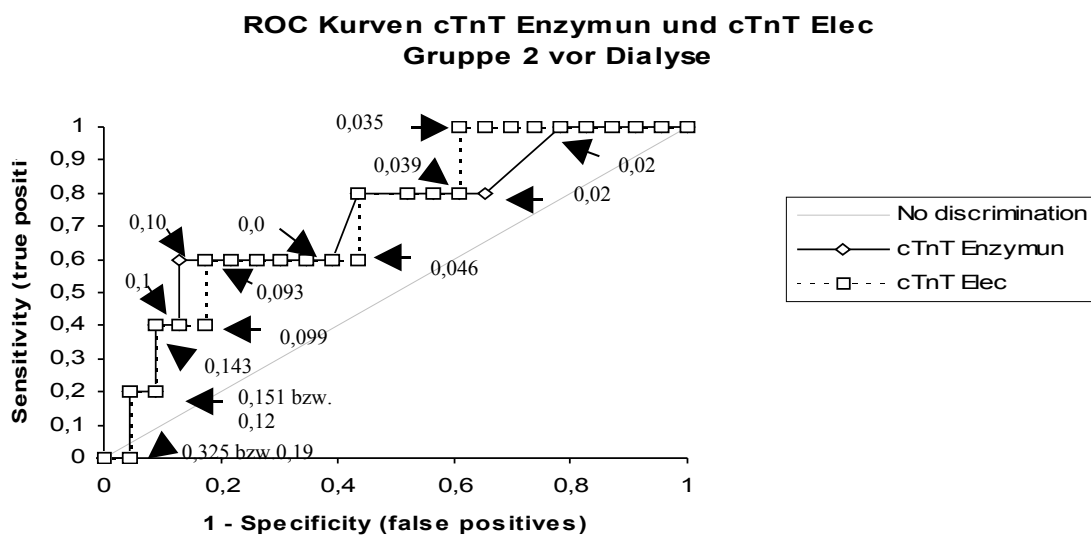


Abb. A9

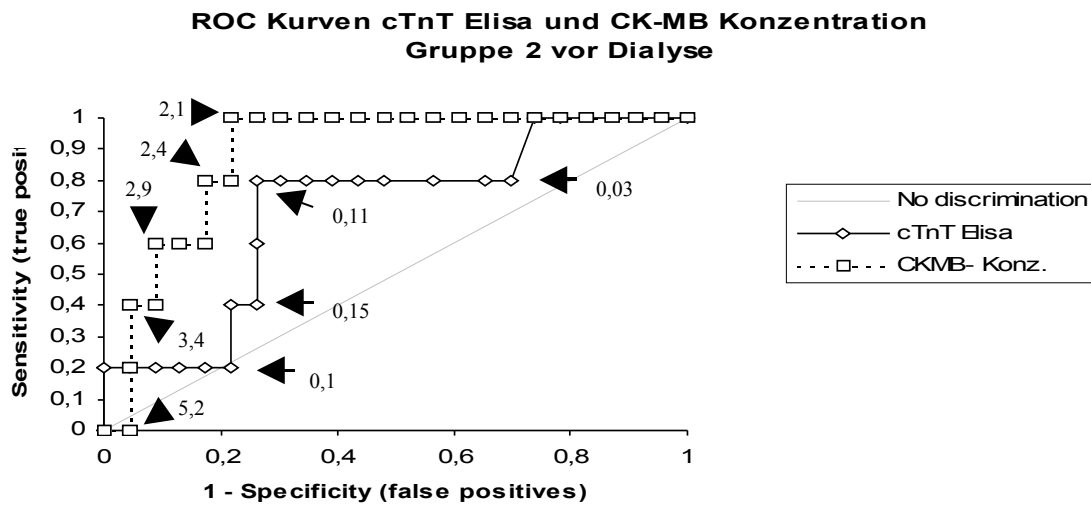


Abb. A10

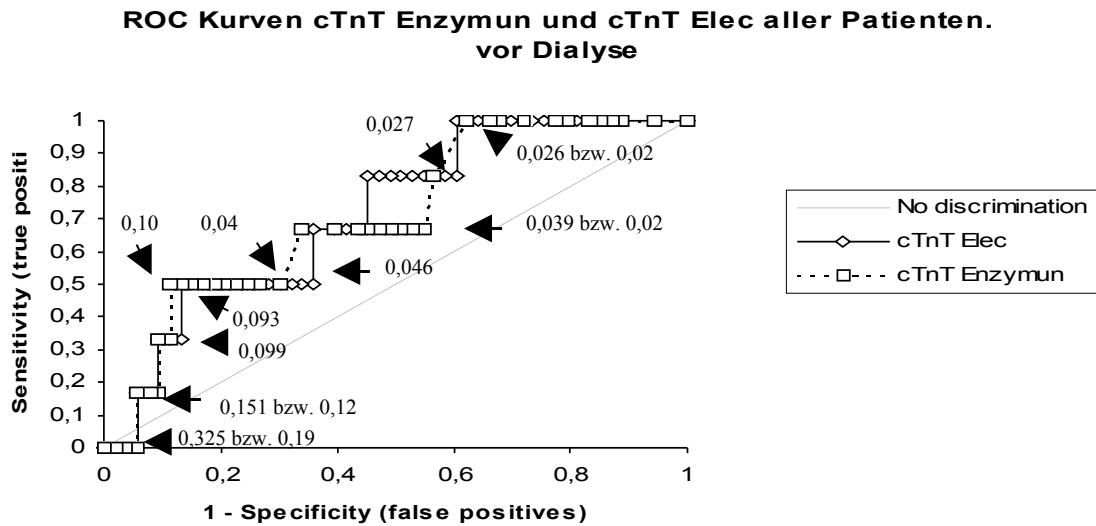
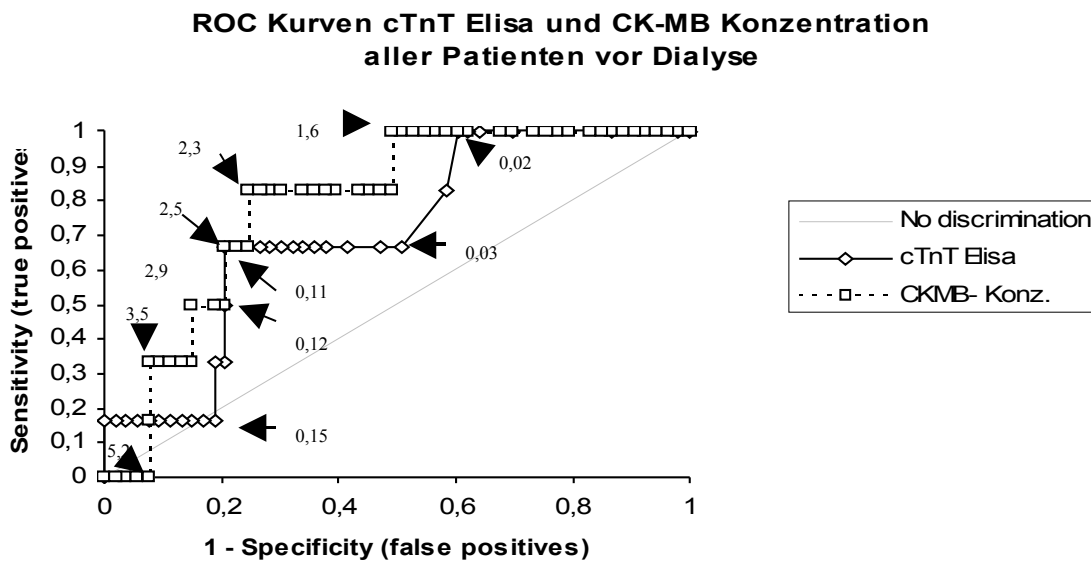


Abb. A11



Anhang B

Tabellen und Abbildungen bei initial kompensierter Niereninsuffizienz

Tab. B1. Kompensierte NI: Wertevergleich der Gruppen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen

Parameter	Gruppe 1				Gruppe 2			
	Median	MW	Bereich	SD	Median	MW	Bereich	SD
Kreatinin (mg/dl)	4,1	4,5	1 - 11,8	2,5439	3,3	3,47	1,3 - 7,4	1,8171
Harnstoff (mg/dl)	57,1	54,8	12 - 118	23,4237	50	50,6	21 - 84	15,3213
Harnsäure (mg/dl)	7,3	7,3	3,6 - 15,5	1,8605	9,5	8,9	5,4 - 11,8	1,2874
CK-Akt. (U/l)	33,8	48,1	<8 - 329	57,2466	40,8	38,3	<8 - 169	29,9120
CK-MB-Akt. (U/l)	7	7	2 - 12	4,0	3	3		
CK-MB-Konz. (µg/l)	1,59	2,76	0 - 30,4	5,2741	1,86	1,6	0 - 5,6	0,7221
cTnT Elisa (µg/l)								
uNW: < 0,01 µg/l	<0,01	0,21	<0,01 - 4,2	0,7773	<0,01	<0,01	<0,01 - 0,02	0,0063
<0,04 µg/l	<0,04	0,04	<0,04 - 0,18	0,0467	<0,04	0,04	<0,04-0,08	0,0262
cTnT Enzymun(µg/l)	0,01	0,04	<0,01 - 0,46	0,0972	0,01	0,02	<0,01 - 0,1	0,0201
cTnT Elec (µg/l)	0,007	0,041	<0,001 - 0,458	0,0896	0,004	0,013	<0,001 - 0,066	0,0171
Myoglobin (µg/l)	82,3	128	<24 - 961	170,2121	51,6	85	<26 - 250	49,0140
cTnI (µg/l)	0,06	0,07	0 - 0,8	0,0671	0,06	0,09	0 - 0,5	0,0531

Tab. B2. Wertevergleich der beiden Gruppen bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz

Parameter	vor/nach Dialyse	Gruppe 1 Median	MW	Bereich	SD	Gruppe 2 Wert
Kreatinin (mg/dl)	vor	9,3	9,5	5,7 - 13,2	2,2004	4,8
	nach	4,2	4,7	2,9 - 7,8	1,6174	1,4
Harnstoff (mg/dl)	vor	62,3	64,0	41 - 97	15,0914	64
	nach	23,5	27,3	16 - 56	11,7951	13
Harnsäure(mg/dl)	vor	6,9	6,9	4,8 - 9,1	1,3145	9,2
	nach	2,5	2,6	1,5 - 3,8	0,6937	2,3
CK (U/l)	vor	19,3	53,6	<8 - 283	82,7830	<8
	nach	21,8	41,1	<8 - 178	50,9156	<8
CK-MB-Akt. (U/l)	vor	15	15	13 - 17		
	nach	10	10			
CK-MB-Konz. (µg/l)	vor	2,1	6,4	0,7 - 37,6	11,0013	0,6
	nach	2,63	5,68	0,4 - 32,2	8,4185	0,2
cTnT Elisa(µg/l)	vor	0,07	1,7	<0,04 - 6,65	2,8580	0,07
uNW: <0,04µg/l	nach	0,07	1,4	<0,04 - 6,4	2,3448	0,04
cTnT Enzymun (µg/l)	vor	0,02	0,1	<0,01 - 0,43	0,1464	<0,01
	nach	0,03	0,1	<0,01 - 0,57	0,1602	<0,01
cTnT Elec (µg/l)	vor	0,056	0,127	<0,001 - 0,416	0,1526	0,015
	nach	0,062	0,108	<0,001 - 0,414	0,1231	0,013
Myoglobin (µg/l)	vor	128,5	146	<24 - 334	65,4752	33
	nach	111,8	144,4	39 - 412	87,1932	67
cTnI (µg/l)	vor	0,05	0,08	0 - 0,4	0,0966	0,1
	nach	0	0,01	0 - 0,1	0,0165	0

Tab. B3. Werte der kardialen Troponine in Bezug auf die Ursachen der kompensierten NI (aus Platzgründen wurden die cTnT Elisa Werte mit uNW <0,01µg/l weggelassen)

Ursache der NI*	cTnT Enzymun		cTnT Elec		cTnT Elisa uNW: <0,04		cTnI		CK-MB	
	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)
GN	0,01 (<0,01- 0,46)	0,04 (0,1122)	0,003 (<0,001-0,326)	0,033 (0,0871)	<0,04 (<0,04-4,2)	<0,04 (0,0200)	0,08 (0,0- 0,5)	0,07 (0,0552)	1,62 (0,0- 30,4)	3,66 (7,2301)
TIN	0,03 (<0,01- 0,1)	0,03 (0,0278)	0,031 (<0,001-0,066)	0,031 (0,0248)	0,05 (<0,04-0,17)	0,07 (0,0634)	0,06 (0,0- 0,5)	0,07 (0,04330)	1,42 (0,0- 5,3)	1,48 (0,7911)
PN	<0,01 (<0,01- 0,01)	0,005	<0,001 (<0,001)	<0,001 (0,00)			0,27 (0,0- 0,8)	0,27 (0,4000)	1,2 (0,7- 3,2)	1,63 (1,0801)
PC	<0,01 (<0,01- 0,03)	<0,01 (0,0040)	0,002 (<0,001-0,021)	0,002 (0,0021)	<0,04	<0,04 (0,00)	0,03 (0,0- 0,2)	0,03 (0,0100)	0,8 (0,0- 1,8)	0,8 (0,2400)
DN	0,02 (<0,01- 0,07)	0,02 (0,0160)	0,013 (<0,001-0,031)	0,013 (0,0090)	<0,04	<0,04 (0,00)	0,08 (0,0- 0,4)	0,08 (0,0200)	1,78 (0,4- 5,0)	1,78 (0,46)
Sonst.	0,02 (<0,01- 0,39)	0,05 (0,0938)	0,014 (<0,001-0,458)	0,060 (0,1085)	<0,04 (<0,04-0,08)	<0,04 (0,0152)	0,04 (0,0- 0,6)	0,06 (0,0665)	1,6 (0,1- 6,1)	2,19 (1,4626)

Tab. B4. Werte der kardialen Troponine innerhalb der Ursachen der Niereninsuffizienz: Werte vor Dialyse

Ursache der NI*	cTnT Enzymun		cTnT Elec		cTnT Elisa uNW: <0,04		cTnI		CK-MB Konz.	
	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)	Median (Bereich) (µg/l)	MW (µg/l) (SD)
GN	0,02 (<0,01- 0,43)	0,15 (0,1911)	0,051 (0,015- 0,416)	0,125 (0,1511)	3,36 (0,07-6,65)	3,36 (3,2900)	0,08 (0,0- 0,4)	0,11 (0,1139)	2,98 (0,0-37,6)	10,49 (14,4441)
TIN	0,02 (0,02)	0,02 (0,00)	0,041 (0,039- 0,043)	0,041 (0,0020)	0,07	0,07	0,05 (0,0- 0,1)	0,05 (0,0500)	1,9 (1,6- 2,2)	1,9 (0,3000)
PN	<0,01 (<0,01- 0,01)	<0,01 (0,0050)	0,007 (<0,001- 0,013)	0,007 (0,0065)	<0,04	<0,04	0,0	0,0 (0,00)	1,7 (1,4- 1,9)	1,7 (0,2500)
Sonst.	0,04 (0,01- 0,07)	0,04 (0,0275)	0,071 (0,018- 0,394)	0,162 (0,1652)	0,06	0,06	0,1 (0,0- 0,2)	0,08 (0,0624)	2,3 (0,7- 3,5)	2,17 (1,1470)

Tab. B5. Verläufe kardialer Troponine und der CK-MB-Konzentration und klinische Daten einiger Patienten mit initial kompensierter Niereninsuffizienz

Patient	Ursachen*	path. cTnT Enzymun		path. cTnT Elec		path. cTnT Elisa		path. cTnI		path. CK-MB- Konz.		klinische Daten
		Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	Anzahl	Median (Bereich) in µl	Anzahl	Median (Bereich) in µg/l	
K4 k	GN	0	0,02 (<0,01- 0,03)	0	0,011 (<0,001- 0,02)	1	0,08 (0,08- 0,19)	0	0,0	1	2,4 (0,6- 5,1)	6, 7
K4 d		-		0	0,016 (0,013- 0,018)	-		0	0,0	0	1,75 (1,7- 1,8)	
K6 k	S	0	0,05 (0,03- 0,07)	0	0,051 (0,042- 0,055)	0	0,05 (0,02- 0,07)	1	0,0 (0- 0,6)	0	0,8 (0,4- 1,1)	6, 7
K6 d		0	0,07 (0,071- 0,079)	-	0,075 (0,071- 0,079)	-		0	0,05 (0- 0,1)	0	1,15 (0,7- 1,6)	
K8 k	PN	0	<0,01 (<0,01- 0,01)	0	<0,001 (<0,001- 0,013)	0	<0,01 (<0,01- 0,1)	1	0,0 (0- 0,8)	0	1,2 (0,7- 3,2)	7
K8 d		0	<0,01 (<0,01- 0,01)	0	<0,001 (<0,001- 0,013)	0	0,04 (0,01- 0,1)	0	0,0 (0- 0,1)	1	1,95 (1,4- 4,9)	
K9	GN	0	<0,01 (<0,01- 0,03)	0	<0,001 (<0,001- 0,01)	0	<0,01 (<0,01- 0,04)	1	0,0 (0- 0,5)	0	1,7 (0,0- 2,3)	1, 7, 8
K12 k	GN	2	0,415 (0,37 - 0,46)	2	0,320 (0,314 - 0,326)	2	2,86 (1,52 - 4,2)	0	0,0 (0)	2	27,45 (24,5- 30,4)	6, 7, MI ^o 1
K12 d		4	0,415 (0,34 - 0,57)	4	0,381 (0,325 - 0,416)	3 von 3	6,4 (4,53- 6,65)	1	0,1 (0- 0,4)	4	32,7 (23,1- 37,6)	
K14 k	TIN	0	0,01 (<0,01- 0,02)	0	0,016 (0,015- 0,017)	0	0,03 (0,01- 0,04)	0	0,0 (0- 0,2)	0	0,2 (0,1- 1,6)	6, 7
K14 d			0,03 (0,02- 0,04)	0	0,041 (0,039- 0,061)	0	0,07 (0,01- 0,1)	0	0,0 (0- 0,1)	0	1,3 (0,4- 2,2)	
K22	TIN	0	0,07 (0,04- 0,08)	0	0,062 (0,054- 0,074)	3 von 4	0,18 (0,1- 0,29)	0	0,0 (0- 0,1)	1	1,7 (1,4- 5,3)	6, 7
K24 k'	GN	0	0,01 (<0,01- 0,02)	0	<0,001 (0,0- 0,014)	0	<0,01 (0,04- 0,07)	0	0,0 (0- 0,1)	0	0,4 (0,0- 0,9)	2, 3, 4, 7, KHK
K24 d'		0	<0,01 (0,04- 0,07)	0	0,014 (0,04- 0,07)	0	0,055 (0,04- 0,07)	0	0,05 (0- 0,1)	0	0,4 (0,2- 0,6)	

K27 k	S	0	0,02 (0,013- 0,026)	0	0,02 (0,018- 0,033)	0	<0,01	0	0,0 (0,0- 0,2)	0	1,55 (1,1- 2,0)	6, 7
K27 d		0	0,02 (0,01- 0,02)	0	0,026 (0,018- 0,033)	0	0,06	0	0,05 (0,0- 0,2)	0	1,8 (1,3- 2,3)	
K30	GN	0	<0,01 (<0,01- 0,02)	0	<0,001 (<0,001- 0,016)	0	<0,01 (<0,01- 0,04)	0	0,0 (0,0- 0,3)	0	1,9 (0,7- 3,1)	1, 7, 8, Panart. nodosa
K31	S	0	<0,01 (<0,01- 0,03)	0	0,012 (<0,001- 0,023)	0	0,02 (<0,01- 0,08)	1	0,1 (0,0- 0,5)	1	1,9 (0,9- 5,6)	1, 6, 4, 5, 7, KHK, SLE
K32'	TIN	0	0,04 (0,04- 0,1)	0	0,042 (0,032- 0,066)	0	0,04 (<0,01- 0,08)	0	0,0 (0,0- 0,2)	0	1,7 (1,1- 3,4)	1, 7, KHK, Dys- pnoe
K35 k	GN	0	0,02 (0,02- 0,05)	0	0,034 (0,025- 0,053)	-		0	0,0 (0,0- 0,3)	0	2,1 (1,7- 3,5)	7
K35 d		0	0,02	2	0,074 (0,034 - 0,134)	-		0	0,0 (0,0- 0,1)	2	4,25 (1,6- 8,4)	
K39 k	S	4	0,275 (0,25 - 0,39)	4	0,313 (0,294 - 0,458)	-		0	0,0	1	3,45 (3,0- 6,1)	5, 6, 7, TI°1
K39 d		-		2	0,323 (0,252 - 0,394)			0	0,0	0	3,7 (3,5- 3,9)	

*) S, sonstige Ursachen

Klinische Daten: 1, Z.n. Myokardinfarkt; 2, Angina pectoris (stabil); 3, ERBST im EKG; 4, kardiale Dyskinesien, Hypokinesie, Akinesie; 5, Herzinsuffizienz; 6, linksventrikuläre Hypertrophie; 7, arterielle Hypertonie; 8, Diabetes mellitus; SLE, systemischer Lupus erythematodes; Panart. nodosa, Panarteriitis nodosa; k, kompensierte NI; d, dialysepflichtige NI

') Patienten, die eine instabile KHK entwickelten

Abb. B1.

Anzahl der Patienten mit mindestens einem erhöhten Wert der kardialen Troponine und der CK-MB-Konzentration innerhalb der Ursachen der kompensierten Niereninsuffizienz (in Prozent)

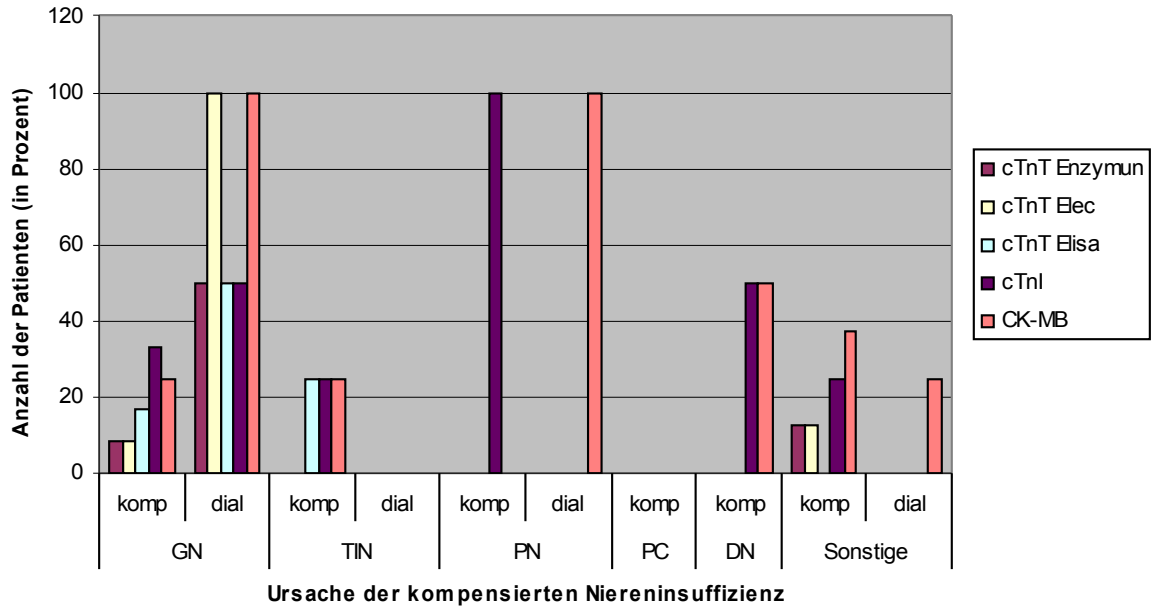


Abb. B2.

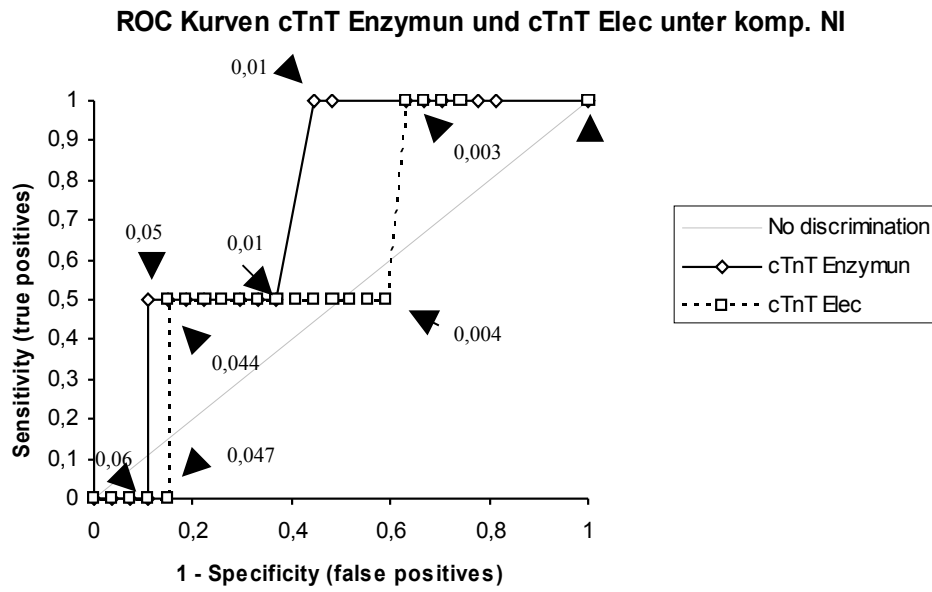
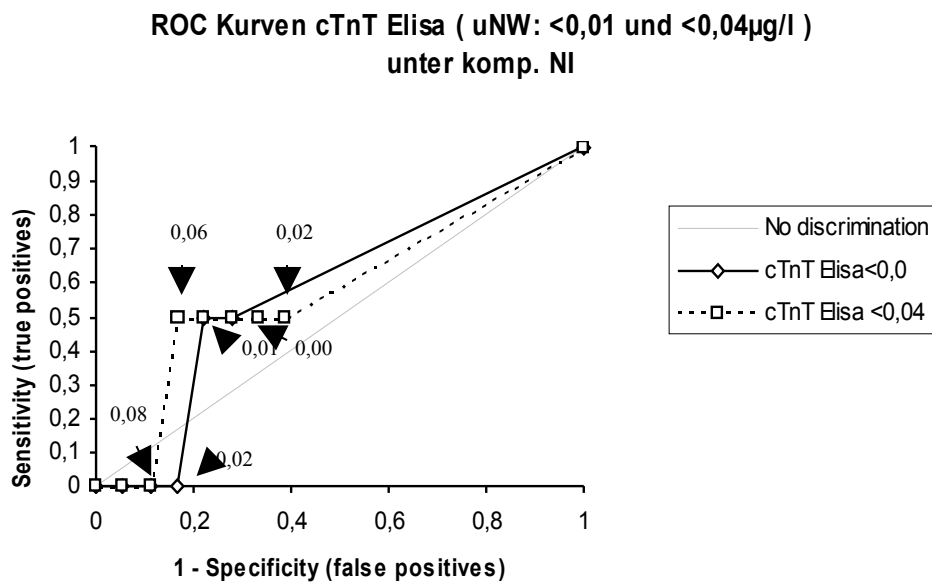


Abb. B3:



Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. J. Schärf und bei Frau Dr. G. Schätzle vom KfH Dialysezentrum München Ost und bei Frau Dr. U. Schmidt von der Nephrologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar für die Aufklärung und Gewinnung von Patienten sowie für den Einblick und Umgang mit niereninsuffizienten und dialysepflichtigen Patienten.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau M. Obst für die Unterstützung und Einweisung in die verschiedenen Messmethoden; außerdem Herrn Dr. M. Hennig vom Institut für Medizinische Statistik am Klinikum rechts der Isar für die Beratung hinsichtlich statistischer und mathematischer Fragestellungen und meinem Bruder Herrn R. Wayand für die Korrektur der Arbeit.

Vor allem bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. D. Neumeier, der mir die Promotion in seinem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum rechts der Isar ermöglichte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Privatdozenten Dr. H. Baum, für die unendliche Geduld und Unterstützung, die es mir ermöglichte, diese Arbeit zu Ende zu führen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Ehemann und meinen Töchtern Séverine und Yaara, für die Zeit und Geduld bedanken, die ich zur Fertigstellung dieser Arbeit benötigte.